

**DIOXO-PYRIMIDO [5, 4 - b] CHINOLINE:
10 - DEAZA - FLAVINE**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
REINHARD TEICHMANN
aus Gießen**

Berlin 1976

**DIOXO-PYRIMIDO [5, 4 - b] CHINOLINE:
10 - DEAZA - FLAVINE**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
REINHARD TEICHMANN
aus Gießen**

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. H. Fenner
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 1976

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Die vorliegende Arbeit wurde am
Institut für Pharmazie der
Freien Universität Berlin
auf Anregung und unter Leitung
von Herrn Prof. Dr. H. Fenner
durchgeführt.

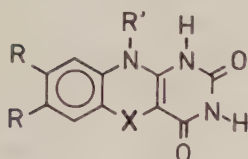
Ich danke ihm für seine allseitige
Unterstützung und Förderung herzlich.

	SEITE
EINLEITUNG	1
THEORETISCHER TEIL	9
1. Synthesen von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen	11
1.1. Synthese von 6-(o-Nitrobenzyl)-uracilen	16
1.1.1. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acet- essigester mit Harnstoff	20
1.1.2. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acet- essigester mit Thioharnstoff	22
1.1.3. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acet- essigester mit S-Äthyl-thioharnstoff- hydrobromid	25
1.1.4. Hydrolyse von 2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)- uracil-Derivaten	31
1.1.5. Alkylierung des 6-(o-Nitrobenzyl)-uracils	32
1.2. Synthese von 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimido[5,4-b]chinolinen: 10-Deaza-lumichrom- Derivate	37
1.2.1. Darstellung von 5-Hydroxy-6-(o-amino- benzyl)-uracil aus 5-Nitro-6-(o-nitro- benzyl)-uracil	38
1.2.2. Darstellung von 5-Amino-6-(o-aminobenzyl)- uracil aus 5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-ura- cil bzw. aus 5-Nitroso-6-(o-nitrobenzyl)- uracil	40
1.2.3. Darstellung von 5-Hydroxy-6-(o-aminoben- zyl)-uracilen aus 5-Brom-6-(o-nitroben- zyl)-uracilen	43
1.2.4. Darstellung von 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)- uracilen aus 6-(o-Nitrobenzyl)-uracilen	45
1.2.5. Darstellung von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chi- nolin-Derivaten aus 5-Brom-6-(o-aminoben- zyl)-uracilen	57

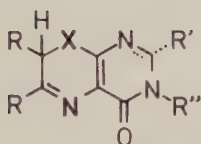
2. Struktur und Moleküleigenschaften von Dioxo-pyrimido-[5,4-b]chinolinen	61
2.1. Spektrale Charakterisierung von Dioxo-pyrimido-[5,4-b]chinolinen	62
2.1.1. ¹ H-NMR-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	62
2.1.2. IR-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	64
2.1.3. MS-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	66
2.1.4. UV-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	68
2.2. Alkylierungsreaktionen von Dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	71
3. Redoxreaktionen von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen	73
3.1. Darstellung von Dihydro-dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen als stabile 5-Acetyl-Derivate	74
3.2. Darstellung von Dihydro-dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen mit komplexen Metallhydriden und katalytischer Hydrierung	75
4. Synthese von 5,10-Dihydro-dioxo-pyrimido[5,4-b]-chinolinen	79
4.1. Synthese von 6-(o-Methylamino-benzyl)-uracilen über Schiff'sche Basen	80
4.2. Synthese von 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-methyl-amino-benzyl)-uracil über das Tosyl-methyl-amino-Derivat	82
4.3. Reaktionen von Oxindolen mit 6-Chlor-uracilen	83
ZUSAMMENFASSUNG	87
PRAKTISCHER TEIL	91
Allgemeine Angaben	93
LITERATURVERZEICHNIS	127
LEBENS LAUF	133

E I N L E I T U N G

Durch strukturelle Variation der Redox-Systeme bei Flavinen und Pteridinen sind eine Reihe von Verbindungen dargestellt worden, in denen das N-Atom im Pyrazinring durch isovalente Gruppen ersetzt ist.



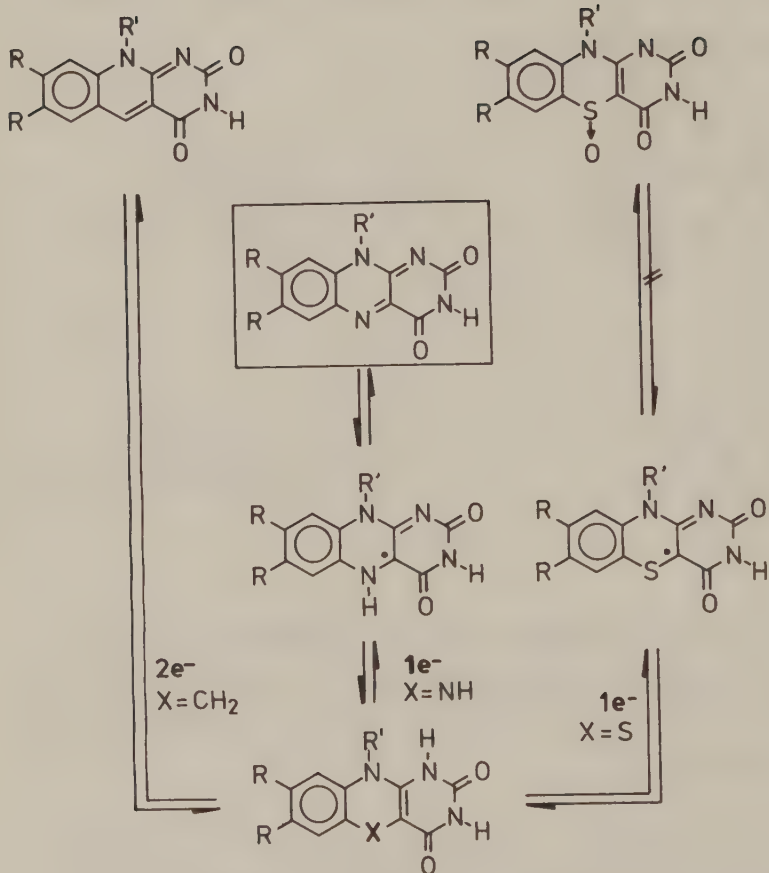
X = NH : Dihydroflavin
 = CH : Deazaflavin
 = S : Thiaflavin



X = NH : Dihydropteridin
 = H : Pyrimidodihydrothiazin

In der Reihe der modifizierten Flavocoenzyme bisher bekannt gewordene Eigenschaften lassen erwarten, daß diese Systeme hinsichtlich ihrer biochemischen Reaktionen zunehmend an Interesse gewinnen¹⁻⁷⁾.

Hier wurde bisher ein isosterischer Austausch in Position 5 zu entsprechenden 5-Deaza- und 5-Thia-flavinen durchgeführt. Wie gezeigt werden konnte, ändert sich in solchen 5-Deaza- und 5-Thia-flavinen die sterische Anordnung des Tricyclus nur geringfügig im Vergleich zu Flavinen; dagegen ist ihr Verhalten in Redox-Reaktionen ganz spezifisch und nicht Flavin-analog:



Als eine weitere sinnvolle Variation des Flavin-Systems erschien ein Austausch des N-10 durch ein C-Atom. Die so beschaffenen 10-Deaza-flavine sind hinsichtlich ihrer stereochemischen Moleküleigenschaften nur noch bedingt als Flavin-analog anzusehen. Durch diese Variation wird zwar die Pyrazin-Struktur aufgehoben, aber das für die Redox-Aktivität im Flavin essentielle [N-1, N-5]- Strukturelement bleibt erhalten, so daß sich solche Deaza-flavine hinsichtlich ihrer Redox-eigenschaften wie "echte" Flavine verhalten sollten.

Ein 5,10-Dihydro-dioxo-pyrimido-chinolin vom Typ **A** läßt sich als ein 1,10-Dihydro(iso)alloxazin-Analoges auffassen, welches durch Oxidation in das entsprechende Alloxazin- bzw. Lumichrom-Analoge vom Typ **B** (Dioxo-pyrimido-chinolin) übergehen sollte.

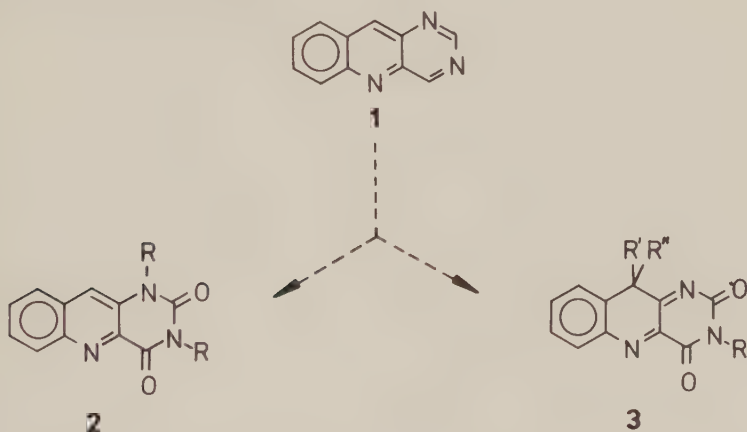
Das 10,10-Dimethyl-1,10-dihydro-2,4-dioxo-pyrimido-chinolin (**C**, $R=CH_3$) ist mit Dihydro-lumiflavinen strukturverwandt und sollte sich durch Oxidation in das entsprechende Isoalloxazin- bzw. Lumiflavin-Analoge, das 10,10-Dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido-chinolin (**D**) überführen lassen.

Auf Grund der unveränderten Struktur bezüglich N-1 und N-5 sollten die 10-Deaza-flavine hinsichtlich ihrer hydrochinoiden und chinoiden Redoxstufen weitgehende Ähnlichkeit mit den Flavinen aufweisen.

Hinsichtlich der semichinoiden Redoxstufen sollten die 10-Deaza-flavine aufgrund der abgewandelten Pyrazin-Struktur eher mit den 5-Deaza-flavinen vergleichbar sein.

In der 5-Deaza-flavin-Reihe wurden zwar hypothetische Flavinradikale postuliert, die aber wegen der nicht erreichbaren Koplanarität des Tricyclus äußerst instabil sein sollten.

Zu Beginn der vorliegenden Untersuchung waren die 10-Deaza-flavine **2** und **3** noch nicht beschrieben worden, auch nicht das unsubstituierte Pyrimido[5,4-b]chinolin **1**.



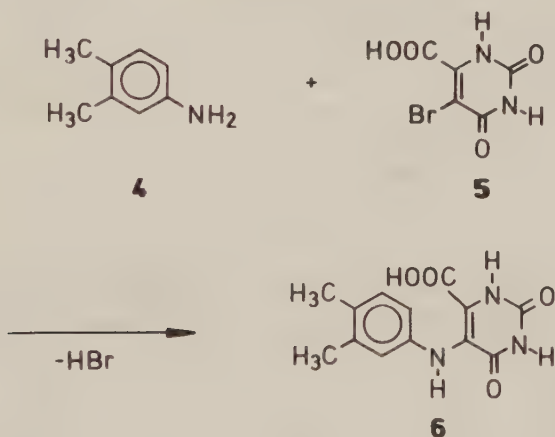
Um das Redox-System des 10-Deaza-flavins mit dem ausführlich untersuchter 5-Deaza-flavine vergleichen zu können, wurde ein Syntheseweg für 10-Deaza-flavine erarbeitet.

THEORETISCHER TEIL

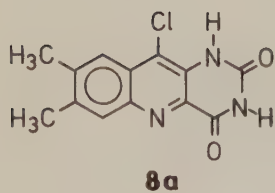
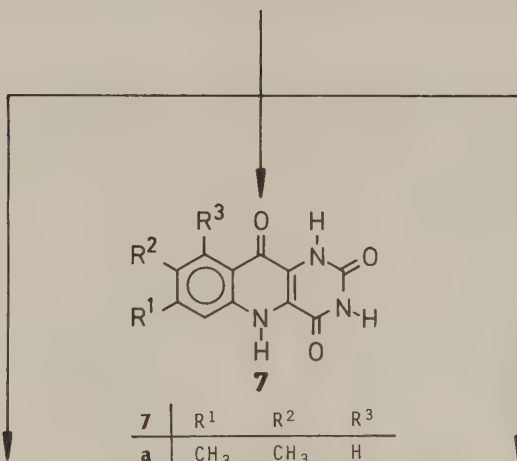
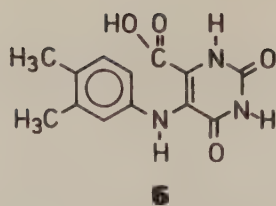
1. SYNTHESEN VON DIOXO-PYRIMIDO[5,4-b]-CHINOLINEN

In einer 1972 publizierten Untersuchung beschrieben LEVINE u. BARDOS⁸⁾ einen Syntheseweg in die Reihe der 10-Deaza-flavine:

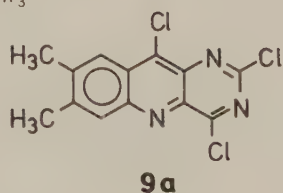
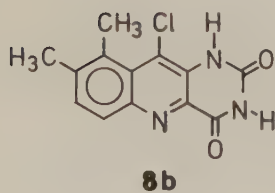
3,4-Dimethylanilin (**4**) wurde mit 5-Brom-orotsäure (**5**) 7 Tage lang in Wasser/n-Propanol unter Zugabe von Kupferbronze und Kupferchlorid gekocht, wobei das entstehende 5-Xylidino-Derivat der Orotsäure (**6**) entstand:



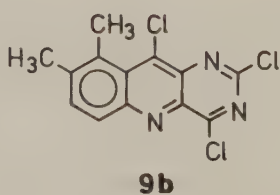
Beim Behandeln von **6** mit Polyphosphorsäure erfolgt dessen Cyclisierung zu einem Isomerengemisch der 2,4,10-Trioxo-Verbindungen **7a** und **7b**; mit Phosphoroxichlorid im Verhältnis 25 : 1 zu den isomeren 2,4-Dioxo-10-chlor-Verbindungen **8a** und **8b**, sowie mit Phosphoroxichlorid im Verhältnis 50 : 1 zu den 2,4,10-Trichlor-Verbindungen **9a** und **9b**:



+

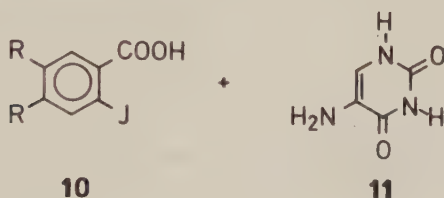


+



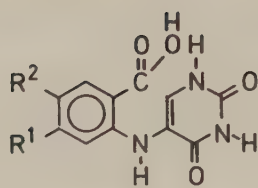
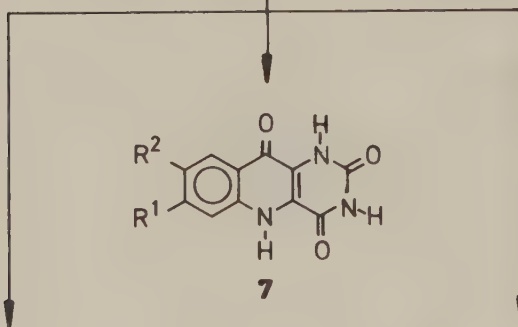
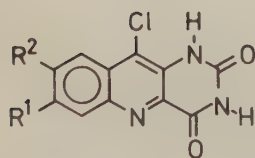
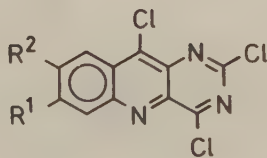
Ein anderer Syntheseweg führte zu einheitlichen Endprodukten⁶⁾:

Hierbei wurde o-Jod-benzoesäure (**10**) mit 5-Amino-uracil (**11**) zu entsprechenden Anthranilsäure-Derivaten **12** umgesetzt und anschließend unter Bedingungen einer modifizierten ULLMANN-Reaktion bei pH 7 mit Kaliumcarbonat/Essigsäure/Kupferbronze und Kupferoxid kondensiert:



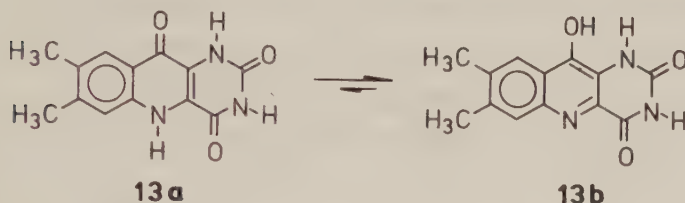
10, 12	R
a	H
b	CH ₃

Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von **6** entstehen ebenfalls 2,4,10-substituierte Derivate **7a - 9a** auch bei der Umsetzung von **12**, wobei hier die Entstehung von Isomeren ausgeschlossen werden kann:

**12****7****8****9**

8	R ¹	R ²
a	H	H
b	CH ₃	CH ₃

Für das 10-Keto-Derivat werden von den Autoren langwellige Absorptionen bei 408 bzw. 387 nm angegeben (MeOH), die für die postulierte Struktur ungewöhnlich erscheinen. Allenfalls beim Vorliegen des Tautomeren **13b** wäre eine Endabsorption bei dieser Wellenlänge zu erwarten:



Wie aus Untersuchungen über die isomeren Deaza-flavine vom Typ **14** bekannt ist⁹⁾, sind Iminol-Tautomere **14b** nicht wesentlich an der Struktur **14** beteiligt, was durch UV-Spektren zu belegen ist:



$\lambda_{\max}$ (MeOH): 358 nm und 312 nm

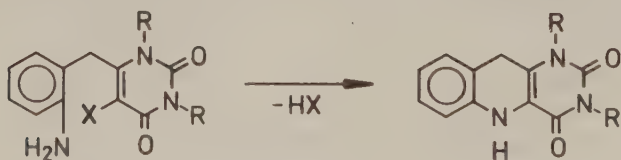
Auch die Carbonylschwingungen im IR zeigen nicht die für eine Triketo-Struktur zu erwartenden Wellenlängen. Während die 5-Deaza-triketo-Verbindung Absorption bei 1710 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹ und 1610 cm⁻¹ zeigt, geben LEVINE u. BARDOS für das 10-Deaza-Derivat 1740 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹ und 1670 cm⁻¹ an.

1.1. SYNTHESE VON 6-(o-NITROBENZYL)-URACILEN

Wegen der präparativen Schwierigkeiten und der vorhandenen Unsicherheiten bei der Strukturermittlung schienen die von LEVINE u. BARDOS⁹⁾ beschriebenen Substanzen als Startmaterial für die Darstellung von Flavin-Analogen wenig geeignet. Es wurde deshalb versucht, einen Syntheseweg zu entwickeln, der in relativ günstigen Ausbeuten und mit geringerem präparativem Aufwand die gewünschten Ausgangsprodukte liefern sollte.

Als sinnvolles Syntheseprinzip wurde eine Ringschluß-Reaktion über eine reaktive Benzyl-amino-uracil-Komponente angesehen, da hier weder die Bildung von Isomeren, noch das Problem der Reduktion von Ketogruppen zu erwarten war.

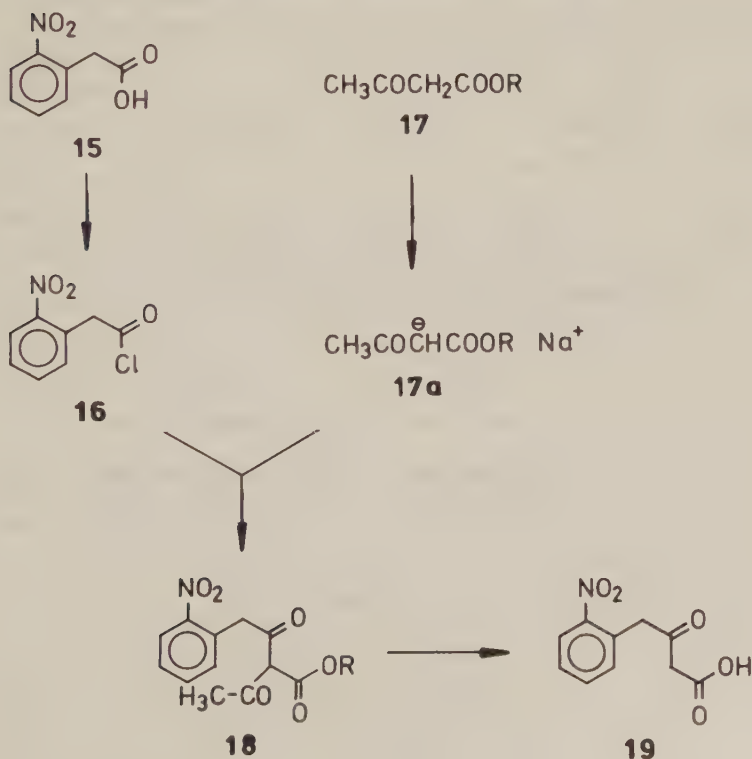
Für ein solches Verfahren geeignete Vorstufen sollten die allgemeine Struktur aufweisen:



Als Abgangsgruppe einer Cyclisierung sollte entweder ein Halogen ($X = \text{Cl}$ bzw. Br) in Frage kommen, aber auch eine Amino- bzw. Hydroxygruppe ($X = \text{NH}_2$ bzw. OH). Die Reaktionsbedingungen für den Cyclisierungsschritt sollten sich an der Reaktivität

der jeweiligen Gruppe X (Säurekatalyse bzw. Basenkatalyse) orientieren. In diesem Syntheseweg mußte ein reaktionsfähiges Nitrobenzyl-uracil eine Schlüsselstellung einnehmen.

Wie in der Literatur für Benzyl-uracil-Derivate beschrieben, kann deren Synthese aus Phenylacetessigester durch Kondensation mit Harnstoff-Derivaten erfolgen. Um zu o-Amino-benzyl-uracil-Derivaten zu gelangen, war die Synthese von o-Nitro-benzyl-uracil-Derivaten notwendig, die in der Literatur noch nicht beschrieben worden sind.



Ausgehend von o-Nitrophenylelessigsäure (15) wurde das o-Nitrophenylelessigsäurechlorid (16) hergestellt¹⁰⁾ und nach einer Vorschrift von ARNDT u. Mitarbeiter¹¹⁾ mit dem Natriumsalz des Acetessigesters 17a umgesetzt*.

GIULIANO u. STEIN¹²⁾ modifizierten die beschriebene Darstellung, indem sie als Hilfsbase 0.12 mol Natriumäthylat in Äthanol/Benzol verwendeten.

In Abänderung der Original-Vorschrift wurde nicht die isomolare Menge Säurechlorid zugegeben, sondern Hilfsbase und 0.05 mol Acylierungsreagenz abwechselnd portionsweise zur Lösung von

* Hier wird die von den Autoren angegebene Ausbeute von 37 % d.Th. an α -(o-Nitrophenyl-acetyl)-acetessigester (18) nicht erreicht.

Als unvorteilhaft bei der Darstellung des Natriumsalzes des Acetessigesters durch Einwirkung molarer Mengen Natriumdraht und Acetessigester (17) in Äther erweist sich, daß das Metall von dem sich rasch bildenden Enolat umhüllt wird und folglich einer weiteren Reaktion nicht mehr zugänglich ist.

0.55 mol der Dicarbonylverbindung*.

Zur Esterspaltung von Acylacetessigestern ist die Reaktion nach HUNDSIECKER geeignet; eine Variante dieser Methode, die ohne großen präparativen Aufwand und in guter Ausbeute zur Darstellung von γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester (**19**) führt, wird von GIULIANO u. STEIN¹³⁾ angegeben.

* GIULIANO u. STEIN machen keine Ausbeuteangaben, gefunden wurden 12 % d.Th.¹²⁾.

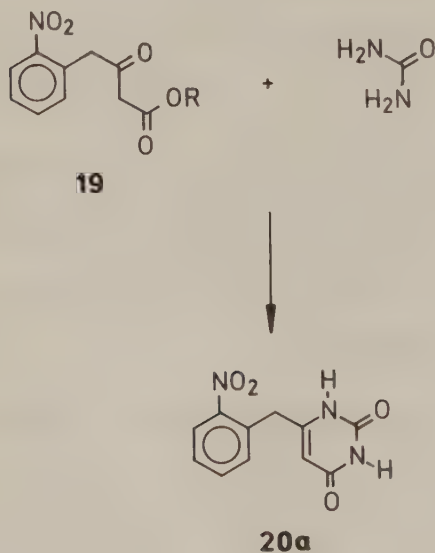
Es wurde gefunden, daß die Umsetzung des Acetessigesters glatt und quantitativ gelingt, wenn Natrium in Pulverform verwendet wird. Durch die große Oberfläche und kleine Teilchengröße werden die Nachteile der erstgenannten Methode bei der Umsetzung von Natrium mit Acetessigester vermieden. Wichtig zur Optimierung der Ausbeute ist es, einen dreifachen Überschuß Natriumacetessigester einzusetzen, was durch umfangreiche Variationen der Reaktionsbedingungen ermittelt wurde.

Nach dieser Modifikation des Syntheseweges erreicht man eine sehr gute Ausbeute an **18**.

1.1.1. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester mit Harnstoff

Wie aus Reaktionen von β -Ketoestern mit Harnstoffen bekannt ist, sind basische Katalysatoren vorteilhaft. γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester (**19**) und Harnstoff wurden daher mit verschiedenen Reagentien umgesetzt.

Wie aus den aufgeführten Beispielen (vgl. *Tabelle 1*) zu ersehen ist, bleibt bei unterschiedlichen Bedingungen die gewünschte Cyclisierungsreaktion zu **20a** aus:



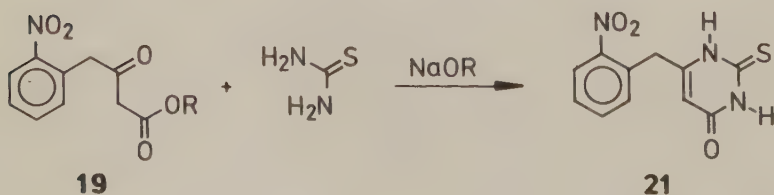
Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionsdauer	Temperatur / °C
Athanol	Natriumäthylat	20 min - 6 h	90
Pyridin	-	1 - 24 h	Rückfluß
Triäthylamin	-	1 - 48 h	80
DMSO	Natriumäthylat	1 - 12 h	70 - 130
DMFA	Natriumhydroxid	1 - 12 h	60
DMSO	Kaliumbutylat	10 - 30 min	20 - 100
DMSO	Triäthylamin	10 min - 48 h	20 - 100
t-Butanol	Kalium-t-butylat	10 min - 3 h	100
Aceton	Natriumcarbonat	12 - 48 h	20
Wasser	Kaliumcarbonat	24 - 72 h	20 - 100
Benzol	Natriumalkoholat	1 - 6 h	Rückfluß
Dioxan	Natriumalkoholat	1 - 12 h	Rückfluß
DMFA	Kaliumcarbonat	12 - 72 h	60
AcOH/(AcO) ₂ O	-	3 h - 3 d	Rückfluß
H ₂ SO ₄ (97 %)	-	3 h	80
H ₂ SO ₄ (97 %)	-	1 Wo.	20

Tabelle 1: Variation der Reaktionsbedingungen zur
Kondensation von **19** mit Harnstoff

Vielmehr wurden ausschließlich Ausgangs- und Zersetzungsprodukte nachgewiesen, was darauf hindeutet, daß Säure- und Ketospaltung des eingesetzten β -Ketoesters hier die bevorzugten Umsetzungen sind. Auch bei Verwendung anderer Katalysatoren wurde nicht die Bildung des gewünschten Uracils erreicht; z.B. wurde konzentrierte Schwefelsäure als wasserentziehendes Agens ohne Erfolg verwendet. Wahrscheinlich treten auch hier Verseifungs- und Decarboxylierungsreaktionen in den Vordergrund.

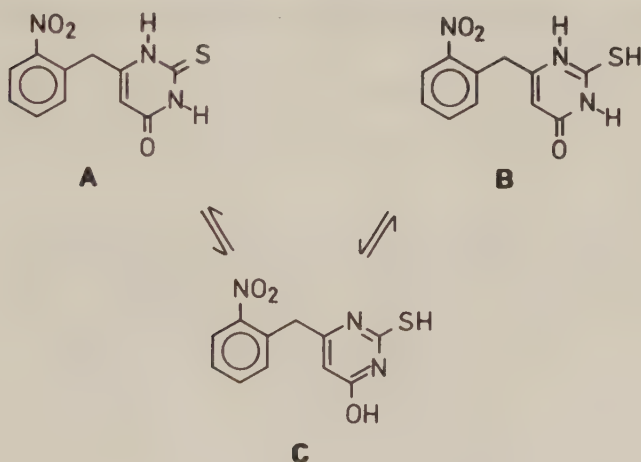
1.1.2. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester mit Thioharnstoff

Es wurde anschließend versucht Thioharnstoff anstelle von Harnstoff unter ähnlichen Bedingungen einzusetzen: Ein analoges Ergebnis zu der von JOHNSON u. AMBELANG¹⁴⁾ beschriebenen Aminolyse zum cyclischen Ureid trat in Anwesenheit von Natriumäthylat beim Erhitzen einer äthanolischen Lösung von **19** mit Thioharnstoff ein:



Die Strukturermittlung und Charakterisierung des 2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)-uracils (**21**) erfolgte auf Grund von Elementaranalysen, Massen- und Kernresonanz-Spektren sowie weiterer spektraler Daten.

Von den zu diskutierenden tautomeren Strukturen **A**, **B** und **C** läßt sich eindeutig die Struktur **A** zuordnen, wie sich auch beim Vergleich mit Literatur entsprechender Thiopyrimidine bestätigt.



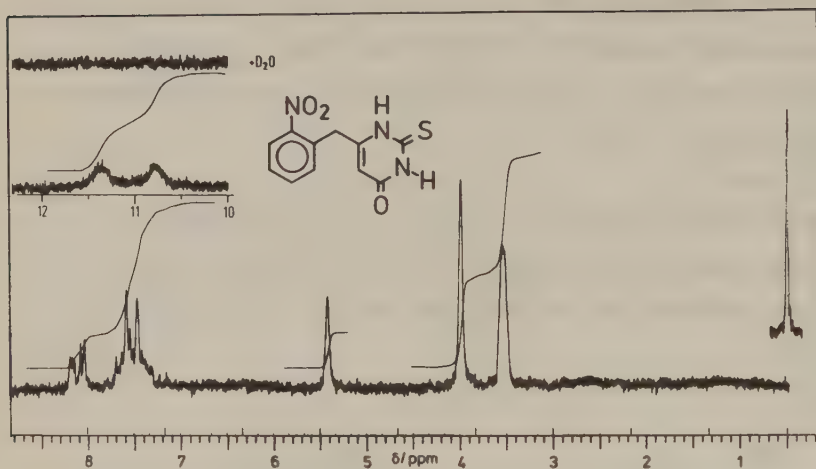


Abbildung 1: ^1H -NMR-Spektrum von **21** in $[\text{D}_8]\text{Dioxan}$ (60 MHz)

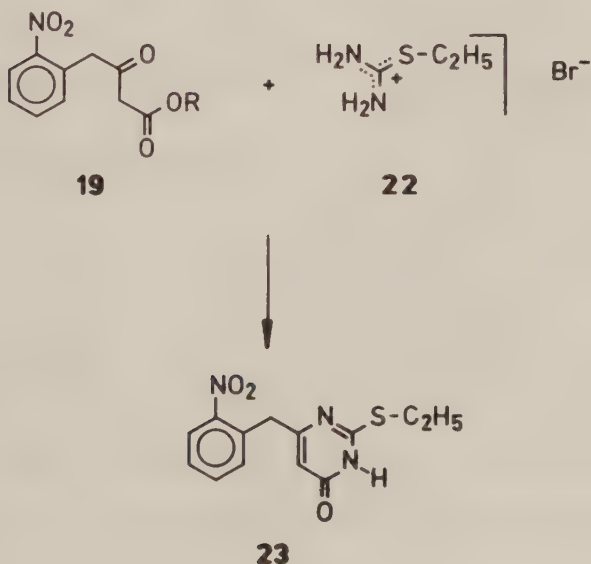
Im ^1H -NMR-Spektrum ist typisch für die Struktur **A**: vom Aromatenmultipllett separiert 1 Proton (o-H zur Nitrogruppe) bei $\delta = 8.0 - 8.2$ ppm und das Multipllett der übrigen drei Protonen bei $7.2 - 7.8$ ppm, ein Singulett für die beiden Methylenprotonen bei 4.00 ppm, ein Methin-Proton bei 5.43 ppm und die beiden mit D_2O austauschbaren NH-Protonen in 1- und 3-Stellung mit jeweils einem verbreiterten Singulett bei 10.8 und 11.3 ppm.

Obwohl nach der Literatur Darstellungen von 2-Thio-6-alkyluracilen aus Thioharnstoff und β -Ketoestern einfach und in

guten Ausbeuten verlaufen sollen^{15,16)}, konnte auf diesem oder veränderten Wege nicht die für die weiteren Umsetzungen erforderliche Menge an Ausgangsmaterial auf sinnvolle Weise hergestellt werden.

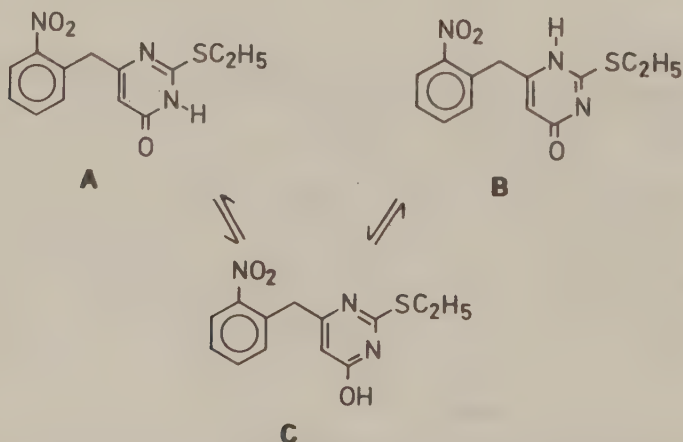
1.1.3. Umsetzung von γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester mit S-Äthyl-thioharnstoff-hydrobromid

Um in befriedigenden Ausbeuten die gewünschten Pyrimidine zu erhalten, wurden für weitere Cyclisierungsversuche mit dem β -Ketoester in der Literatur beschriebene Syntheseverfahren unter Verwendung von S-Äthyl-thioharnstoff-hydrobromid (**22**) untersucht.



Nach JOHNSON u. AMBELANG erfolgt der Ringschluß zu 2-Äthylthio-4-oxo-6-benzyl-3,4-dihydro-pyrimidin in wäßrigem Alkali bei 20 °C in 12 h¹⁴⁾. Ähnliche Angaben machen auch STANEK¹⁷⁾ sowie WHEELER u. LIDDLE¹⁸⁾ bei analogen Umsetzungen, WEST u. BARRET¹⁹⁾ arbeiten bei pH 10 - 12 in wäßriger Lösung, DUSCHINSKY u. Mitarbeiter²⁰⁾ verwendeten Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung.

Bei der Untersuchung verschiedener Cyclisierungsmethoden stellte sich heraus, daß lediglich in wäßrigem Alkali neben viel teerigem Produkt eine geringe Menge 2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (**23**) entstanden war, von dem wiederum die tautomeren Strukturen **A**, **B** und **C** zu diskutieren waren.



Durch Vergleich mit der im Falle von **21** getroffenen Zuordnung wurde auch für **23** die Struktur **A** ermittelt.

Das zum N(1)-H gehörende Signal bei $\delta = 10.8$ ppm tritt im Spektrum nicht mehr auf, während das N(3)-H zum tieferem Feld auf 12.6 ppm verschoben ist und mit D₂O austauschbar ist. Dadurch sind die prototropen Formen **B** und **C** auszuschließen. Die übrigen Signale sind nicht wesentlich von denen der Struktur **21** verschieden: ein im Aromatenbereich deutlich von den übrigen Protonen abgesetztes Signal bei 7.9 - 8.1 ppm, es handelt sich hier, wie auch beim 2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**21**) um das zu der Nitrogruppe o-ständige Proton. Drei weitere aromatische Protonen finden sich bei 8.3 - 8.7 ppm. Ein Singulett bei 5.95 ppm ist dem H am C-5 zuzuordnen und das Signal bei 4.22 ppm der Methylengruppe. Die Protonen der Thioäthylseitenkette liefern ein Triplett bei 1.23 ppm und ein Quartett bei 3.04 ppm mit $J = 7$ Hz.

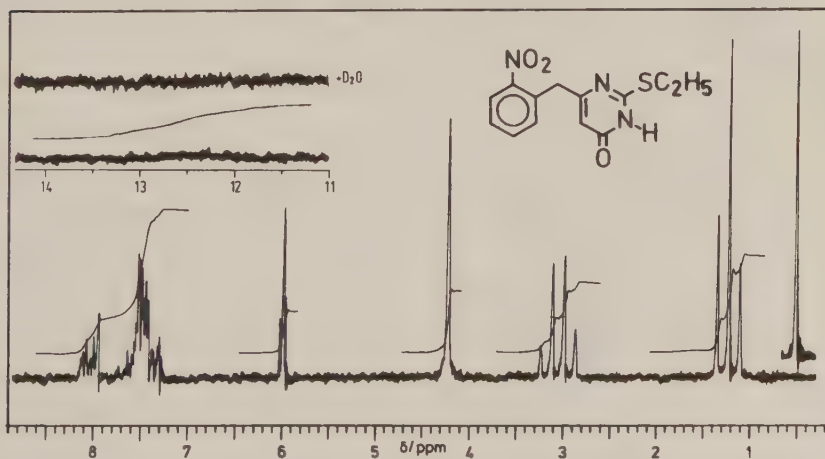
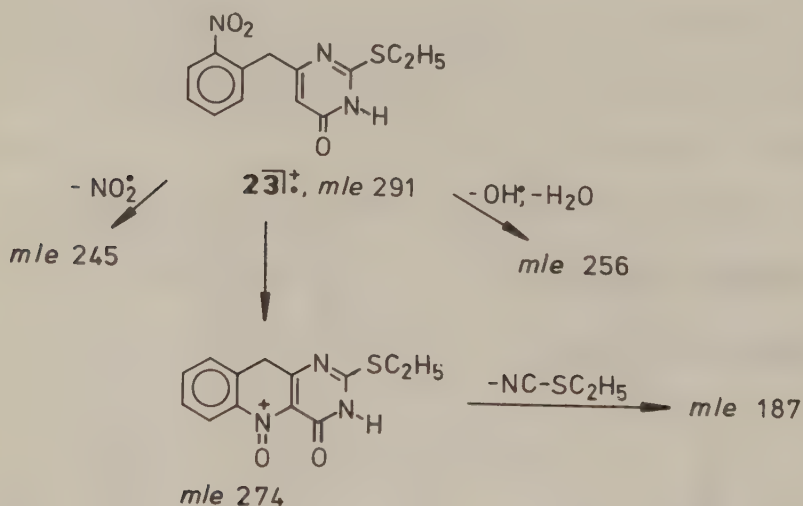


Abbildung 2: ¹H-NMR-Spektrum von **23** in CDCl₃ (60 MHz)

Im IR-Spektrum kann auf Grund der Lage der Carbonylschwingungen die tautomere Form **A** bestätigt bzw. die 4-Hydroxy-Struktur **C** ausgeschlossen werden. Die Carbonylschwingungen treten als leicht angespaltene Bande bei $1635 - 1645 \text{ cm}^{-1}$ auf.

Das MS-Spektrum zeigt drei Fragmentierungsmechanismen²¹⁾:

- a) Abspaltung der Nitrogruppe
- b) Abspaltung von OH und Thioäthylisocyanat
- c) Abspaltung von OH und Wasser



Fragmentierungsschema 1

Um für die nachfolgende Umsetzung zu Deaza-flavinen angemessene Ausbeuten dieser wichtigen Vorstufe zu erhalten, wurden als weitere Cyclisierungsmethoden näher untersucht:

1. Elektrophile Katalyse
2. Nucleophile Katalyse

Zu 1.: In vergleichbaren Fällen von β -Diketoestern gelingt der Ringschluß zu Pyrimidinen durch Erwärmen in Schwefelsäure oder in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure.

Untersuchungen zur elektrophilen Katalyse wurden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

- a) Erwärmen in Schwefelsäure
- b) Bei Siedehitze in Eisessig
- c) Bei Siedehitze in Toluol, DMFA, DMSO, Dioxan, Alkoholen, Aceton, und Xylol mit p-Toluolsulfonsäure bzw. Schwefelsäure.
- d) Bei Siedehitze in HCl-gesättigten Lösungen von Toluol, Dioxan, Alkoholen und Aceton.

Unter diesen Bedingungen durchgeführte Cyclisierungen verliefen ebenfalls nur mit unzureichender Ausbeute, so daß der Weg der elektrophilen Katalyse nicht weiter verfolgt wurde.

Zu 2.: Wie beschrieben, war in Anwesenheit von Basen Cyclisierung eingetreten, so daß es zweckmäßig erschien, durch ausführliche Untersuchung optimale Reaktionsbedingungen zu ermitteln.

Die Unlöslichkeit der Nitroverbindung in Wasser bzw. des Thiuroniumsalzes in nicht polaren Lösungsmitteln brachte auffallende Nachteile mit sich und sollte durch folgende Maßnahmen umgangen werden:

a) Lösungsmittel: DMSO, DMFA, Pyridin

Basen: Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Alkoholat, Natriumamid bzw. Kaliumcarbonat.

Unterschiedliche Reaktionszeiten und Temperaturen

b) Suspension in: Wasser, Alkoholen, Dioxan, Aceton, Toluol und Xylol

Basen: Natriumhydroxid, Collidin, Triäthylamin, Pyridin, Kaliumcarbonat.

Unterschiedliche Reaktionszeiten und Temperaturen.

In Gegenwart von Basen wie Pyridin, Kaliumcarbonat, Triäthylamin etc. trat keine Reaktion ein; bei Anwendung von Natriumhydroxid erhielt man geringe Mengen Cyclisierungsprodukt neben teeriger Substanz (bei Umsetzung in wäßrigem Milieu).

Für die Optimierung des Syntheseweges waren daher folgende Überlegungen maßgeblich:

Wasser als Lösungsmittel sowie Alkalihydroxid erschien erfolgversprechend, jedoch mußte der β -Ketoester gegenüber Hydrolyse geschützt werden, was durch Lösen in Tetrachlorkohlenstoff möglich schien.

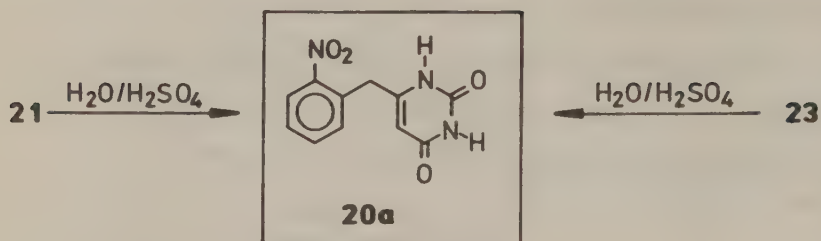
Die freigesetzte Base des S-Thioäthylharnstoff-hydrobromids sollte dann in der organischen Phase mit der Dicarbonylverbindung zur Reaktion kommen. In diesem System: Tetrachlorkohlenstoff (darin gelöst γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester) und der wäßrigen Lösung des Thiuroniumsalzes in Anwesenheit von Natriumhydroxid konnte schließlich eine quantitative Umsetzung erzielt werden.

Mit dieser Methode der Darstellung von **23** waren die Voraussetzungen für eine in guten Ausbeuten verlaufende Nitrobenzylpyrimidin Synthese geschaffen.

1.1.4. Hydrolyse von 2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)-uracil-Derivaten

Der nun notwendige Syntheseschritt der Hydrolyse von **23** zum Pyrimidin-2,4-dion gelang ohne Schwierigkeiten nach einer modifizierten Methode von JOHNSON u. AMBELANG¹⁴⁾ aus 2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**21**) bzw. 2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitro-

benzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (**23**):



Das ^1H -NMR-Spektrum von **20a** ist weitgehend identisch mit dem bereits diskutierten Spektrum von **21**.

Das Massenspektrum zeigt die für o-Nitroverbindungen charakteristische Abspaltung von OH^{22} , sowie einen für Diketo-pyrimidine typischen Fragmentierungsmechanismus:

Abspaltung von Isocyanat und Kohlenmonoxid 23,24).

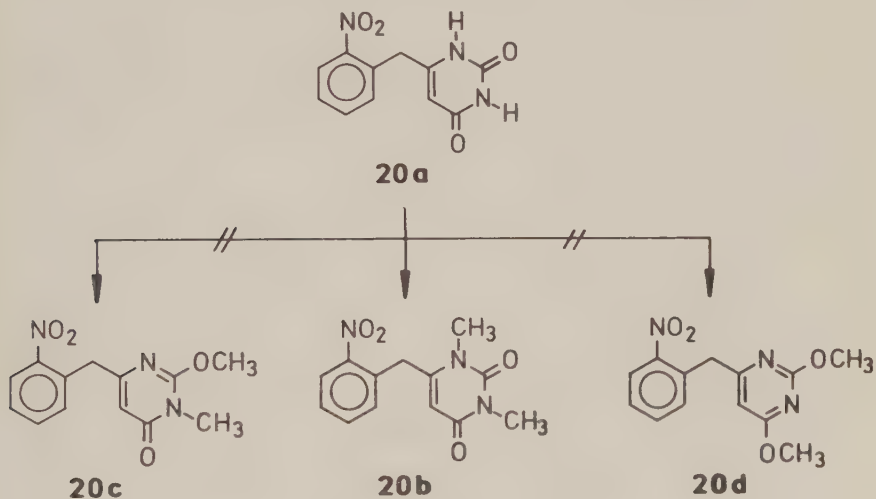
Im IR-Spektrum treten Carbonylschwingungen bei 1645 cm^{-1} sowie 1725 cm^{-1} auf.

1.1.5. Alkylierung des 6-(o-Nitrobenzyl)-uracils

Um weitere günstige Modellssubstanzen für 10-Deaza-flavine zu erhalten, erschien es günstig, auch die 1,3-Dialkyl-nitrobenzyl-Derivate zu untersuchen.

Deshalb wurde **20b** nach einer modifizierten Vorschrift von TIPSON²⁵⁾ aus **20a** dargestellt:

6-(o-Nitrobenzyl)-uracil (**20a**) setzt sich in wäßriger Natriumhydroxidlösung mit Dimethylsulfat zur 1,3-Dimethylverbindung **20b** um, nicht jedoch zum Mono-iminol- bzw. Bis-iminol-äther **20c** und **20d**, deren vergleichbare Analoge bei Flavinen und Deaza-flavinen u.a. gebildet werden^{53, 59-65)}:



Die Alkylierung wurde bei 0 °C mit einem Überschuß an Natriumhydroxid und Dimethylsulfat begonnen und weitergeführt, bis die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches in allen Fällen eine quantitative Umsetzung des Ausgangsproduktes anzeigte. Das Alkylierungsprodukt ließ sich als 1,3-Dimethylverbindung **20b** identifizieren.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: beide N-Methylgruppen als Singulett bei $\delta = 3.34$ und 3.53 ppm, ein Singulett für das Proton am C-5 bei 5.17 ppm und ein Singulett für die beiden Methylenprotonen bei 4.31 ppm. Aromatenbereich: Multipllett für das Proton in o-Stellung zur Nitrogruppe bei $8.1 - 8.3$ ppm und die restlichen drei Protonen als Multipllett bei $7.3 - 7.8$ ppm.

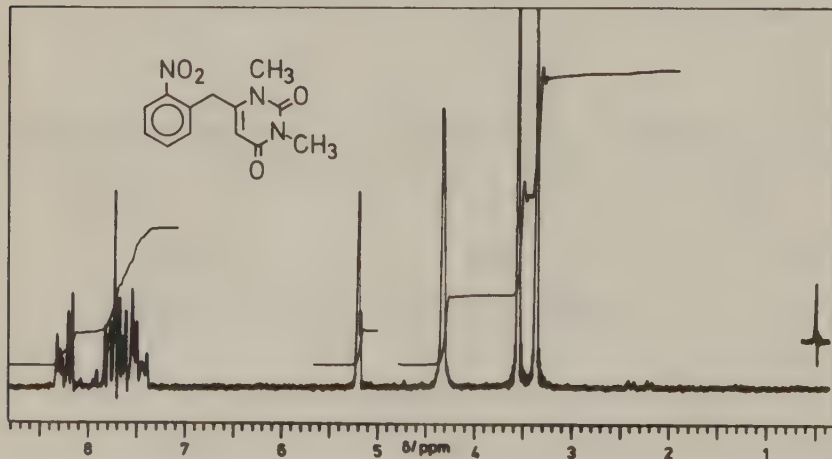
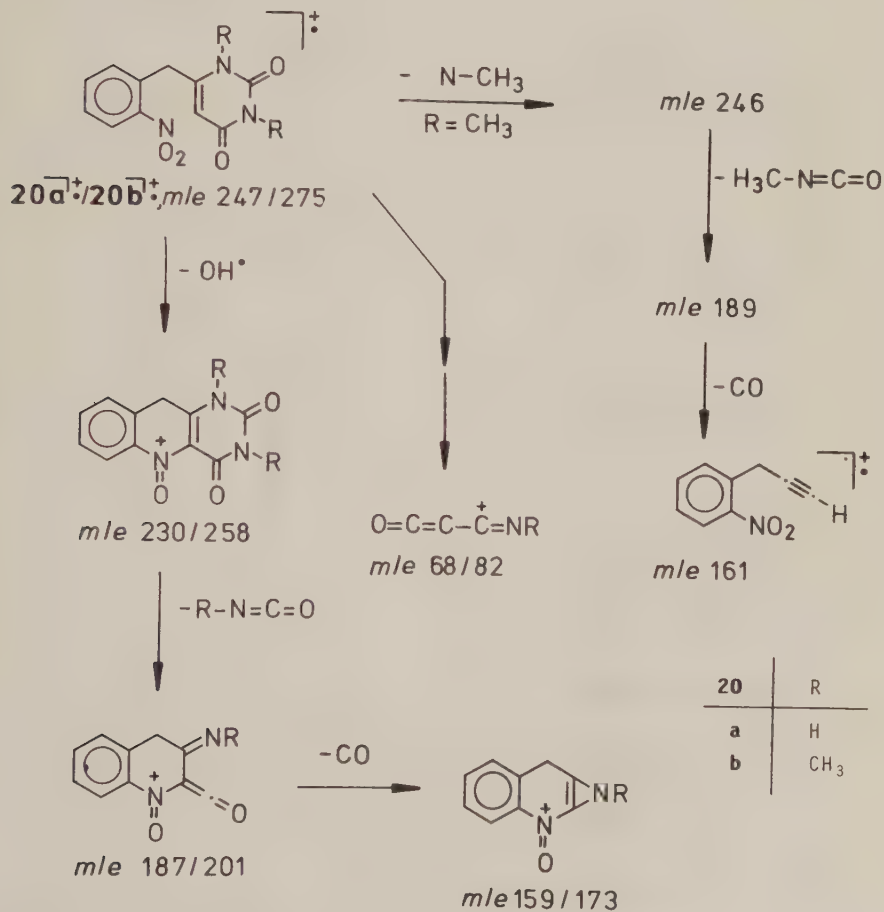


Abbildung 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **20b** in CDCl_3 (60 MHz)

Das Massenspektrum zeigt zwei Fragmentierungsmechanismen:

- Analog zu **20a** wird OH, Methylisocyanat und Kohlenmonoxid abgespalten
- Es erfolgt Abspaltung von Methylamin, Methylisocyanat und Kohlenmonoxid.



Fragmentierungsschema 2

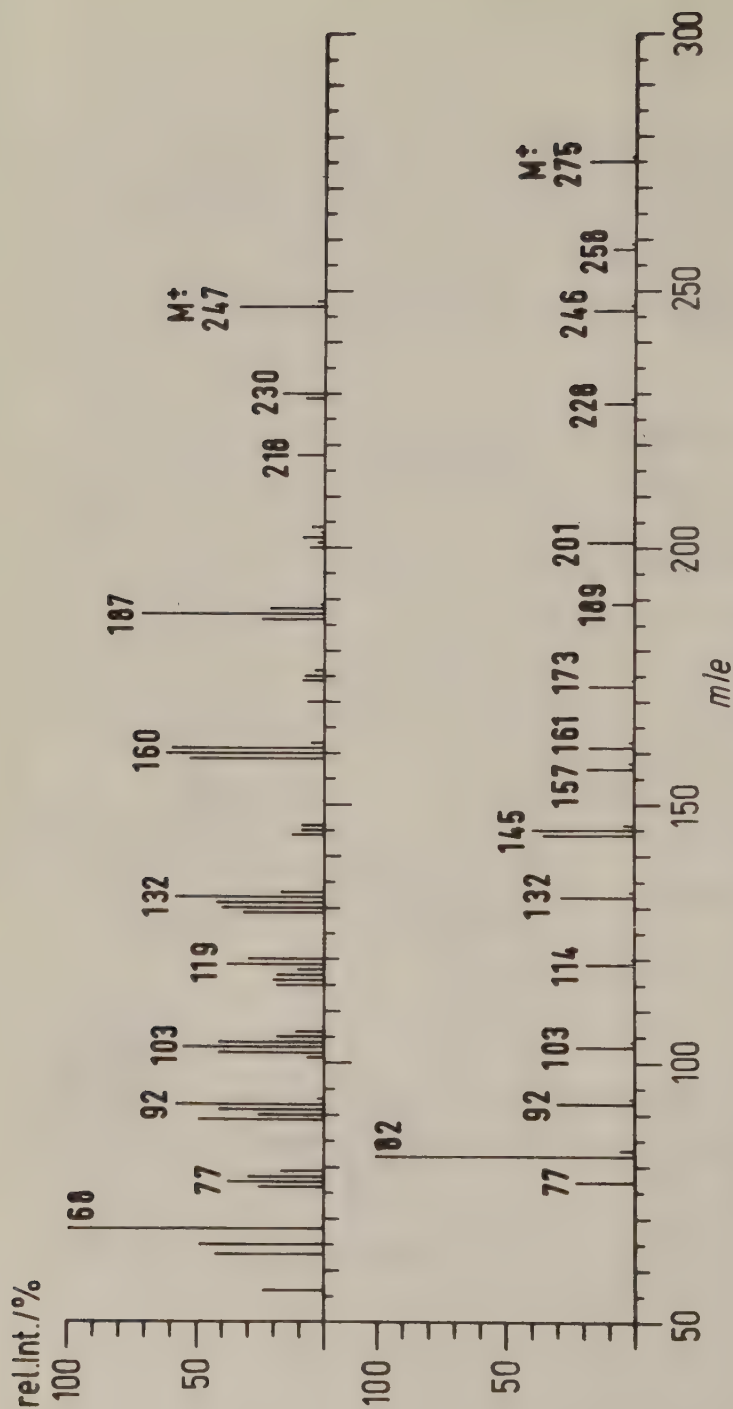


Abbildung 4: MS-Spektren von 20a (oben) und 20b (unten)

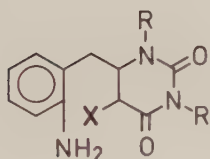
1.2. SYNTHESE VON 2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-

PYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN:

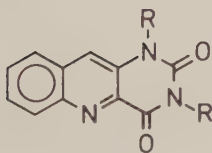
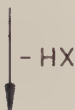
10-DEAZA-LUMICHROM-DERIVATE

Ausgehend von **20a** und **20b** sollten die gewünschten Endprodukte **24a** und **24b** zugänglich sein.

Als Vorstufe der Cyclisierung von Aminobenzyl-uracil-Derivaten kamen 5-Hydroxy-, 5-Amino- bzw. 5-Brom-Verbindungen in Frage:



X = OH, NH₂, Br



24

24	R
a	H
b	CH ₃

5-Hydroxy-uracile lassen sich aus den entsprechenden Nitro-, Nitroso- bzw. Brom-Verbindungen gewinnen; 5-Amino-uracile sind aus den Nitro- bzw. Nitroso-uracilen zugänglich; und 5-Brom-uracile erhält man durch direkte Bromierung der Pyrimidine.

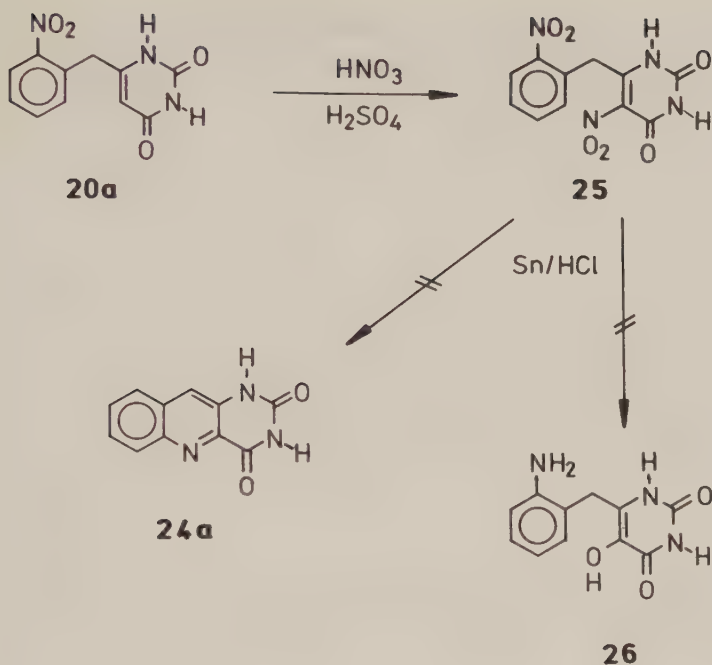
1.2.1. Darstellung von 5-Hydroxy-6-(o-aminobenzyl)-uracil aus 5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-uracil

Die direkte Hydrolyse von 5-Amino- zu 5-Hydroxy-pyrimidinen wurde von BEHREND²⁶⁾, BEHREND u. ROOSEN²⁷⁾ sowie DAVIDSON u. BAUDISCH²⁸⁾ beschrieben.

Ausgehend von 5-Nitro-uracilen erfolgt beim Behandeln mit Zinn und Salzsäure Reduktion der Nitrogruppe und Hydrolyse zu Hydroxypyrimidinen.

Deshalb wurde 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil (**20a**) nach einer Vorschrift von BROWN u. Mitarbeitern²⁹⁾ durch Behandeln mit Nitrirsäure in 5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**25**) überführt.

Die weitere Umsetzung wurde den genannten Autorenangaben entsprechend durchgeführt. Weder das 5-Hydroxy-Derivat **26** noch das nach den Erfahrungen von MICHAELIS³⁰⁾ zu erwartende cyclisierte Produkt **24a** konnte isoliert werden.



Bei quantitativer Umsetzung des Ausgangssubstrates konnten lediglich rote, sich bald braunschwarz verfärbende harzige Substanzen isoliert werden.

Auch bei Modifizierungen des Syntheseweges, wie Austausch des Zinns gegen Aluminium, Eisen bzw. Zink und Wechsel von Salzsäure zu Schwefelsäure, oder Verlassen des wässrigen Milieus zu Gunsten äthanolischer Salzsäure bzw. Schwefelsäure trat nicht die gewünschte Reaktion ein.

1.2.2. Darstellung von 5-Amino-6-(o-aminobenzyl)-uracil aus
5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-uracil bzw. aus 5-Nitroso-
6-(o-nitrobenzyl)-uracil

Als weitere Zwischenstufe zur Cyclisierung bot sich 5-Amino-6-(o-aminobenzyl)-uracil (27) an.

Dazu wurden als Synthesevarianten näher untersucht:

- a) Reduktion von 5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (25) mit geeigneten Reagentien zu 5-Amino-6-(o-aminobenzyl)-uracil (27) und Aminolyse unter Ammoniakabspaltung zu 24a.
- b) Nitrosierung von 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil (20a) zu 5-Nitroso-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (28) und weiter wie unter a) beschrieben.

zu a): Nach der katalytischen Reduktion³¹⁾ (Palladium/Kohle-Katalysator in Äthanol) wurde beim Aufarbeiten der farblosen Lösung eine Verfärbung nach Rotbraun beobachtet und ein rotes Öl isoliert.

Diese Substanz wurde auch bei Verwendung von Lösungsmitteln wie Chloroform, Dioxan und Eisessig sowie Katalysatoren wie Palladium/Bariumsulfat oder Palladium/Calciumcarbonat erhalten; ähnliche Beobachtungen wurden auch beim Gebrauch von Raney-Nickel und Hydrazinhydrat gemacht.

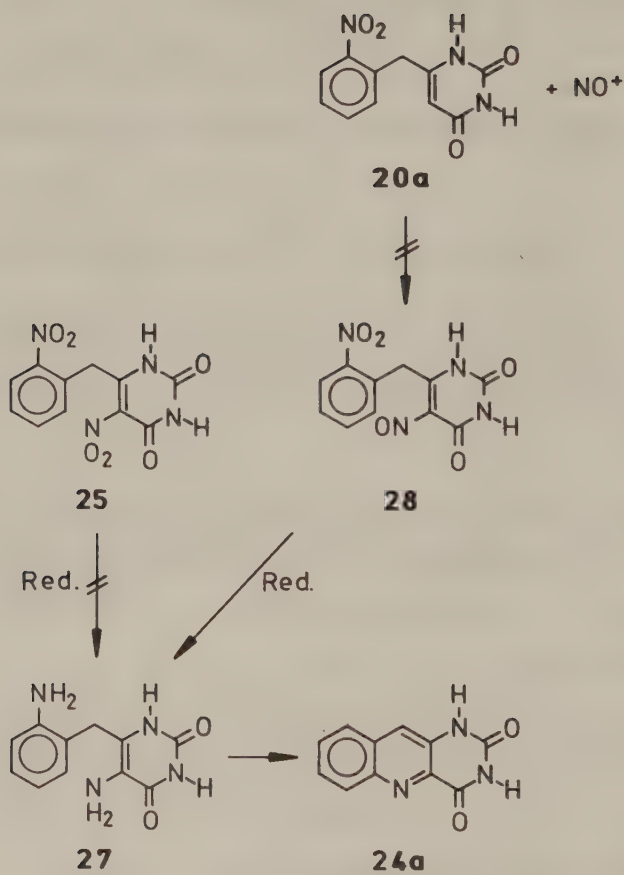
Weitere Reaktionsbedingungen zur Reduktion von Nitro-pyrimidinen sind Zinkstaub und Ammoniak³²⁾, Eisen(II)-hydroxid³³⁾, Zinn(II)-chlorid³⁴⁾, Natriumhydrogensulfid³⁵⁾, Hydrazinhydrat³⁶⁾, Natriumdithionit³⁷⁾ und Eisenpulver in wäßriger bzw. methanolischer Essigsäure³⁸⁾.

Unter den in der Literatur genannten Bedingungen konnte bei quantitativer Umsetzung des Ausgangsproduktes stets nur völlige Zersetzung registriert werden; ein Ergebnis, welches auch bei Verwendung von Zinn(II)-chlorid-Chlorwasserstoff-Eisessig-Lösung³⁹⁾ bei 0 °C gefunden wurde.

zu b): Nitroso-pyrimidine werden z.B. durch Nitrosierung von Pyrimidinen hergestellt; Voraussetzung ist, daß diese mindestens zwei Substituenten mit freien Elektronenpaaren besitzen.

Meist mißlingt die Nitrosierung in Essigsäure/Natriumnitrit bei Substitution in 2- und 4-Stellung des Pyrimidins. In diesem Falle findet Umsetzung nur in Gegenwart starker Mineralsäuren statt.

Zunächst wurde 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil (**20a**) nach einer Vorschrift von TRAUBE⁴⁰⁾ in einem Gemisch aus Essigsäure/Natriumnitrit zur Reaktion gebracht, wobei keine Veränderung des Substrates zu bemerken war.



LYTHGOE u. Mitarbeiter⁴¹⁾ beschreiben Umsetzungen in Mineralsäuren. Die Autoren berichten, daß es ihnen nicht gelang, 2,4-Dihydroxy-pyrimidine zu nitrosieren, was durch mehrere Variationen von Konzentration und Temperatur bestätigt werden konnte.

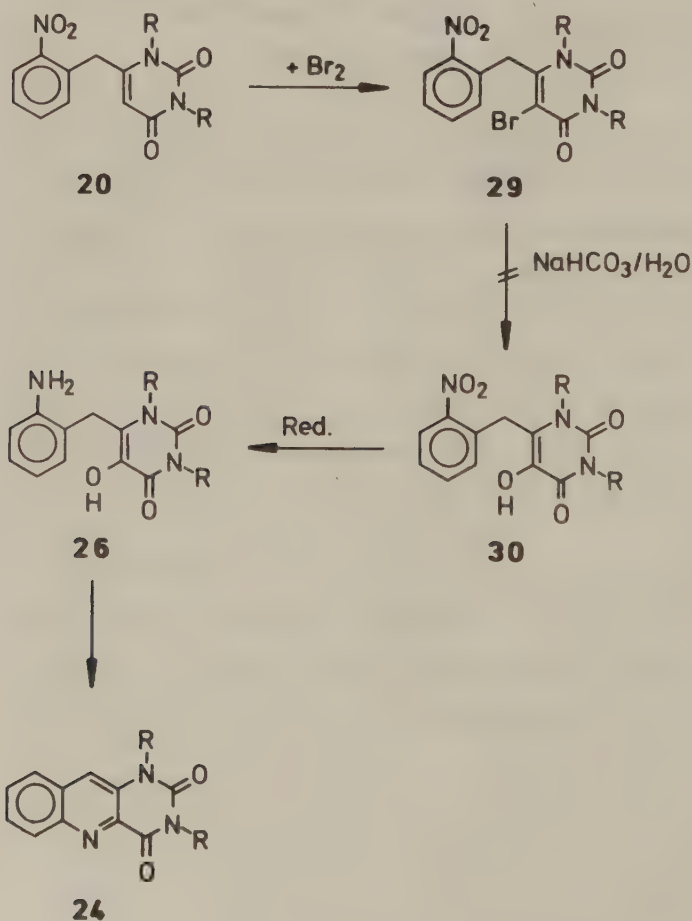
1.2.3. Darstellung von 5-Hydroxy-6-(o-aminobenzyl)-uracilen aus 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracilen

WANG⁴²⁾ erhielt Vertreter der 5-Hydroxypyrimidine durch Umsetzen der entsprechenden 5-Brom-Verbindungen in gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Stickstoffatmosphäre in der Siedehitze. Deshalb wurden 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29a**) und 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29b**) gleichermaßen behandelt; die zu erwartenden Reaktionsprodukte **30a** und **30b** sollten nach Reduktion der Nitrogruppe zu **26a** und **26b** unter geeigneten Reaktionsbedingungen zu **24** cyclisiert werden.

Die Bromierung erfolgte durch Lösen der 6-(o-Nitrobenzyl)-uracile **20a** und **20b** in Eisessig und Zugabe von Brom, isoliert wurde 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29a**) und 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29b**). Beim Erhitzen von **29a**

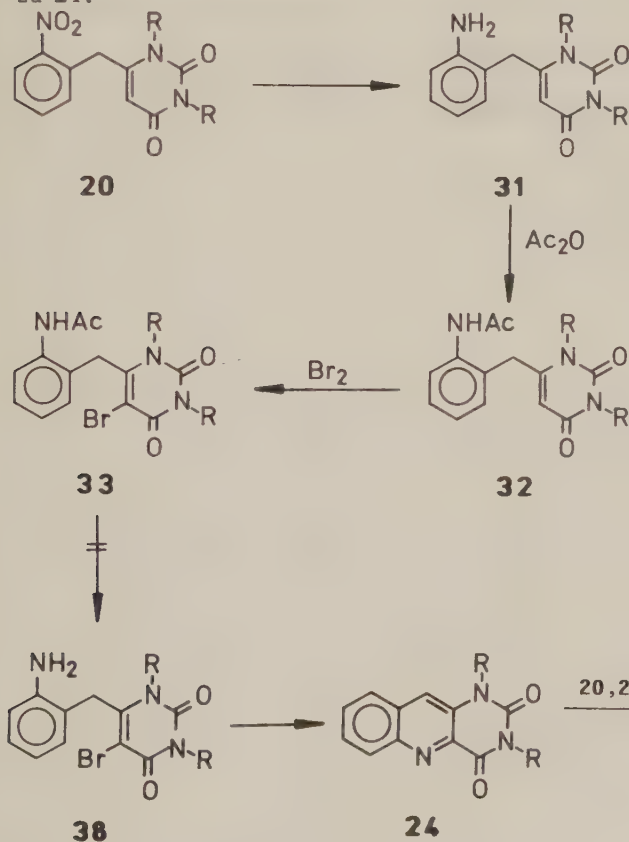
in gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung entstand ein nicht näher untersuchtes Produkt dessen Eigenschaften nicht mit der Struktur **30** in Übereinstimmung zu bringen waren.

Im Gegensatz hierzu zeigte das 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29b**) auch nach dreitägigem Erhitzen in siedender Natriumhydrogencarbonat-Lösung keine Veränderung.



1.2.4. Darstellung von 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracilen
aus 6-(o-Nitrobenzyl)-uracilen

Eine für die Cyclisierung günstige Struktur erfüllt 5-Brom-6-(o-acetylamido-benzyl)-uracil (**33a**), sowie das 1,3-Dimethyl-derivat **33b**. Folgender Syntheseweg wurde untersucht: Reduktion von **20** zum aromatischen Amin **31** → Schützen der Aminogruppe → Bromieren → Abspalten der Schutzgruppe und Cyclisierung zu **24**:



20, 24, 31, 32, 33, 38		R
a		H
b		CH ₃

Reduktion der Nitrogruppe:

Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgte durch katalytische Hydrierung. Bei der katalytischen Hydrierung in DMFA mit Palladium/Kohle als Katalysator bei Zimmertemperatur nahm die Lösung 3 mol-Äquivalente Wasserstoff auf, entsprechend der Reduktion der Nitrogruppe. Es wurden farblose Verbindungen erhalten, die an Hand ihrer analytischen und spektralen Daten als 6-(o-Aminobenzyl)-uracil (**31a**) und 1,3-Dimethyl-6-(o-aminobenzyl)-uracil (**31b**) identifiziert werden konnten; u.a. durch Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd zu Azomethinen:

^1H -NMR-Spektrum von **31a**: Breites Singulett für die mit D_2O austauschbare Aminogruppe bei $\delta = 4.8 - 5.2$ ppm; vier-Protonen-Multiplett für die aromatischen Protonen bei $6.4 - 7.2$ ppm; breites Singulett für die beiden mit D_2O austauschbaren NH-Protonen im Pyrimidin-Ring bei $10.5 - 11.1$ ppm; ein ein-Protonen-Singulett bei 5.05 ppm für das Methinproton; ein zwei-Protonen-Singulett bei 3.53 ppm für die Methylenprotonen.

^1H -NMR-Spektrum von **31b**: Multiplett für die vier aromatischen Protonen bei $\delta = 6.6 - 7.2$ ppm; ein Singulett für das Methinproton bei 5.43 ppm; ein zwei-Protonen-Singulett bei 3.66 ppm für die Methylengruppe; ein zwei-Protonen-Singulett für die mit D_2O austauschbare Aminogruppe bei 3.54 ppm; für beide N-Methylgruppen je ein Singulett bei 3.37 und 3.32 ppm.

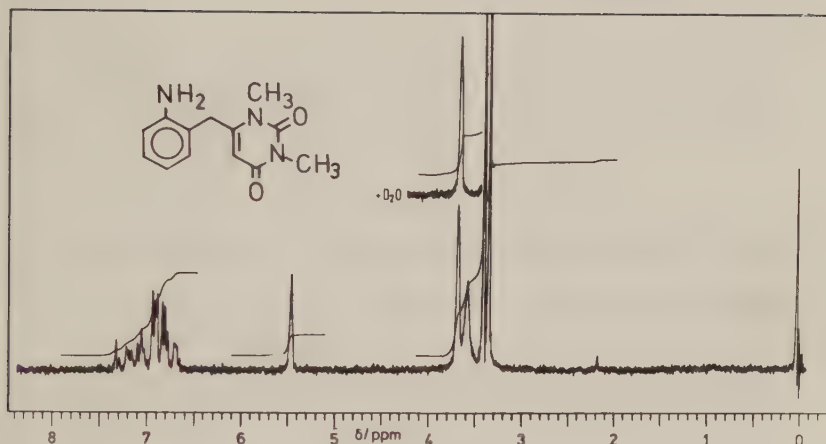


Abbildung 5: ^1H -NMR-Spektrum von **31b** in CDCl_3 (60 MHz)

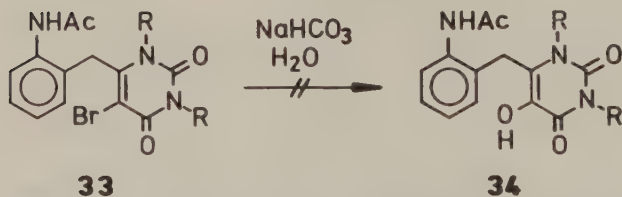
Die Substitution der Aminogruppe durch Acylreste sollte den Aromaten vor elektrophiler Substitution und vor Oxidation bei der anschließenden Bromierung schützen und dann wieder ohne großen präparativen Aufwand und in guter Ausbeute abspaltbar sein. Dargestellt wurden das

- a) Acetyl-Derivat und das
- b) Tosyl-Derivat

zu a): Die Acetylierung zu **32** erfolgte durch rückfließendes Erhitzen von 6-(o-Aminobenzyl)-uracil (**31**) in Eisessig/Acetanhydrid.

Die Halogenierung erfolgte durch Bromierung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zum 5-Brom-uracil-Derivat **33** praktisch quantitativ.

Bei dem Versuch nach der von WANG gegebenen Arbeitsvorschrift⁽²⁾ zum analogen 5-Hydroxy-6-(o-acetylamidobenzyl)-uracil (**34**) zu gelangen, konnte auch nach zahlreichen Modifikationen dieses Verfahrens stets nur Ausgangssubstanz isoliert werden:



Da in Gegenwart geeigneter Dehydrohalogenierungsreagentien ein Ringschluß zu Pyrimido-chinolinen möglich schien, wurden u.a. die von FIESER u. FIESER genannten Verfahren untersucht⁽³⁾.

Dabei kam es bei Umsetzung mit starken Basen wie Natriumhydroxid in Wasser, Natriumalkoholat in Äthanol, Natriumamid bzw. Natriumhydrid in Xylol oder Kalium-t-butylat in DMSO zur Zerstörung des Substrates.

Bei Verwendung von tertiären Aminen trat auch nach 1 Wo. keine Umsetzung ein, wie dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben.

Da durch nucleophile Katalyse der gewünschte Erfolg nicht eingetreten war, sollte auf anderem Wege, durch elektrophile Katalyse, Spaltung des Säureamids erreicht werden.

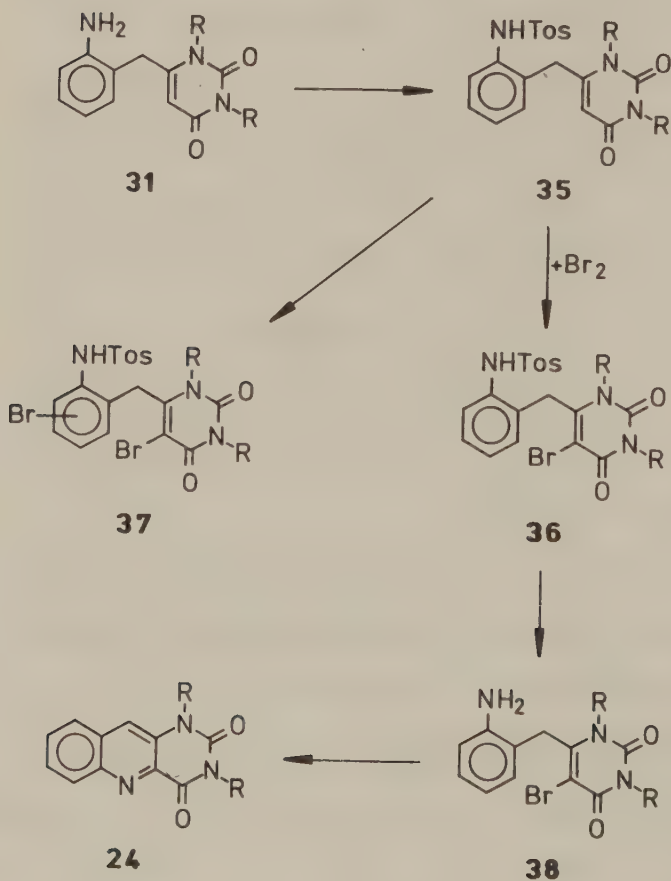
In Analogfällen bei acetylierten aromatischen Aminen gelingt durch Erhitzen in Salzsäure oder Schwefelsäure die Spaltung.

Es wurde versucht durch Erwärmen auf Siedehitze in wäßriger bzw. äthanolischer Salzsäure, oder durch Erhitzen in Schwefelsäure (97proz.) auf 100 °C zu hydrolysieren.

In wäßriger oder äthanolischer Salzsäure trat keine Reaktion ein; bei Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure erfolgte Zerstörung des Moleküls.

BRAUN u. Mitarbeiter⁴⁴⁾ beobachteten das gleiche chemische Verhalten bei acetylierten aromatischen Aminen, wenn sich in o-Stellung zum Säureamid ein raumerfüllender Substituent befindet.

zu b): Die Darstellung des Amins sollte aus dem Tosylat gelingen: deshalb wurde wie folgt vorgegangen: Tosylieren von **31** → Bromieren → Abspalten der Schutzgruppe → Cyclisieren zu **24**:



Die Tosylierung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von TIPSON²⁵⁾ durch Lösen der Aminoverbindung **31** in Pyridin und Zugabe von Tosylchlorid zu **35**.

Die Charakterisierung erfolgte nach den üblichen analytischen Methoden.

Die Bromierung der tosylierten Verbindung **35** erfolgte in Eis-essig durch Zugabe von Brom.

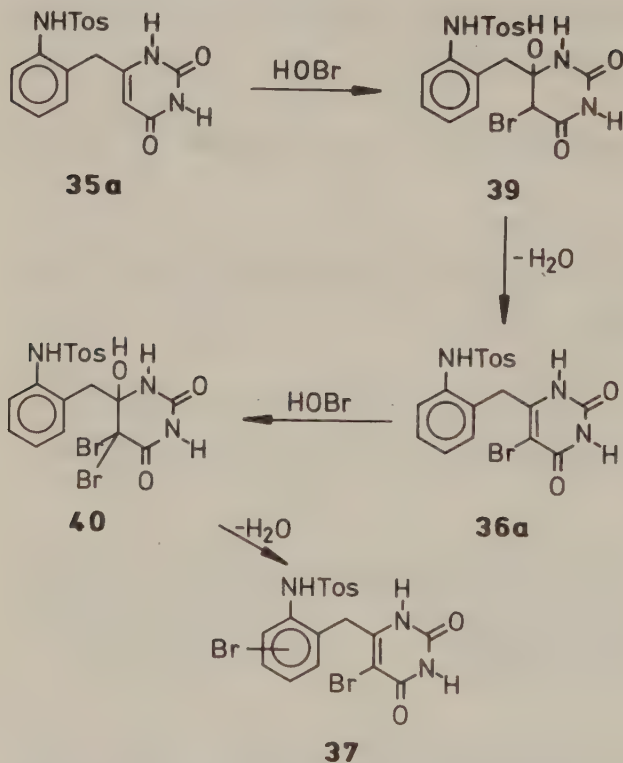
In verdünnter Lösung und bei niedriger Temperatur (20 °C) wurde die für eine Monobromierung erforderliche Menge Brom verbraucht.

In konzentrierter Lösung bei höherer Temperatur (ca. 60 °C) und bei längerer Reaktionszeit (6 - 12 h) wurde dagegen die doppelte Menge Brom umgesetzt.

Das Monohalogenierungsprodukt erwies sich als 5-Brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (**36a**) bzw. 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (**36b**).

Beim zweifach halogenierten Produkt **37** war zusätzlich Kernbromierung erfolgt. Nach WANG^{45, 46)} sowie MOORE u. Mitarbeiter⁴⁷⁾ dürfte hier intermediär 4,5-Dihydro-5,5-dibrom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (**40**) entstanden sein, welches auf den

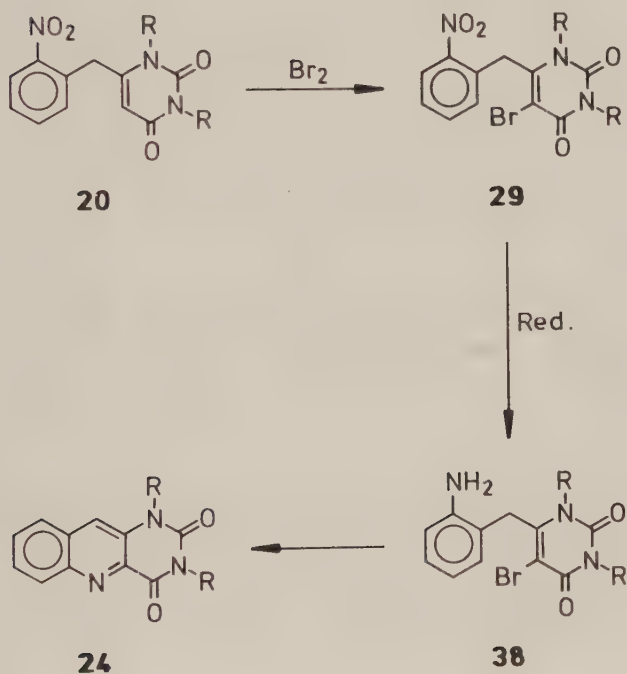
Aromaten als Bromierungsreagenz wirkte:



Die Detosylierung von **36** wurde durch 30 minütiges Erhitzen in konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Es wurde 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil (**38a**) bzw. 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil (**38b**) nachgewiesen.

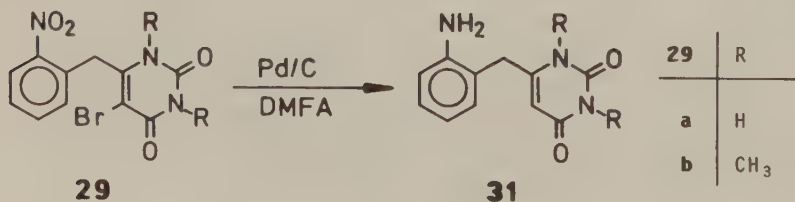
Da die Ausbeute bei der Detosylierung äußerst gering war, erwies sich dieser Syntheseweg als ungünstig um zu **24a** und **24b** zu gelangen.

Deshalb wurde als weiterer Syntheseweg die Reaktion: Bromieren von **20** → Reduzieren → Cyclisieren untersucht.



Die Halogenierung erfolgte wie beschrieben in 5-Stellung des Pyrimidin-Ringes. Es wurden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur Monobromverbindungen erhalten, die der Struktur **29** entsprachen.

Bei Versuchen, die Nitroverbindung **29** wie für 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil beschrieben, zu reduzieren stellte sich heraus, daß anstelle des gewünschten 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracils (**38a**) das 6-(o-Aminobenzyl)-uracil-Derivat **31a** gebildet wird, indem **29a** einer Hydrogenolyse unterliegt, die auch durch Variation von Katalysator und Reaktionsbedingungen nicht verhindert werden kann:



Als Katalysatoren wurden verwendet: Raney-Nickel verschiedener Aktivität, Palladium und Platin auf Kohle, Bariumsulfat bzw. Calciumcarbonat. Lösungsmittel waren: Chloroform, Äthanol, Eisessig, Dioxan und DMFA.

Bei Verwendung von Raney-Nickel wurde der Druck variiert; bei Verwendung von Platin und Palladium wurden Normalbedingungen gewählt.

Als weitere Reduktionsverfahren wurden geprüft:

- a) Reduktion mit Zinn, Zink, Aluminium und Eisen
- b) Reduktion mit Lithiumalanat und Natriumborhydrid
- c) Reduktion mit Raney-Nickel/Hydrazinhydrat
- d) Reduktion mit Natriumdithionit
- e) Reduktion mit Sulfiden
- f) Reduktion mit Eisen(II)-sulfat
- g) Reduktion mit Zinn(II)-chlorid

Aus den Versuchsreihen ging hervor, daß:

- I. wäßriges Milieu wegen der Schwerlöslichkeit des Substrates ungünstig ist,
- II. alkalisches Milieu wegen Hydrolyse des Startmaterials auszuschließen ist und allgemein
- III. möglichst niedrige Reaktionstemperaturen zu wählen sind.

Diese Ergebnisse legten die Verwendung einer Zinn(II)-chlorid-Chlorwasserstoff-Eisessig-Lösung³⁹⁾ nahe.

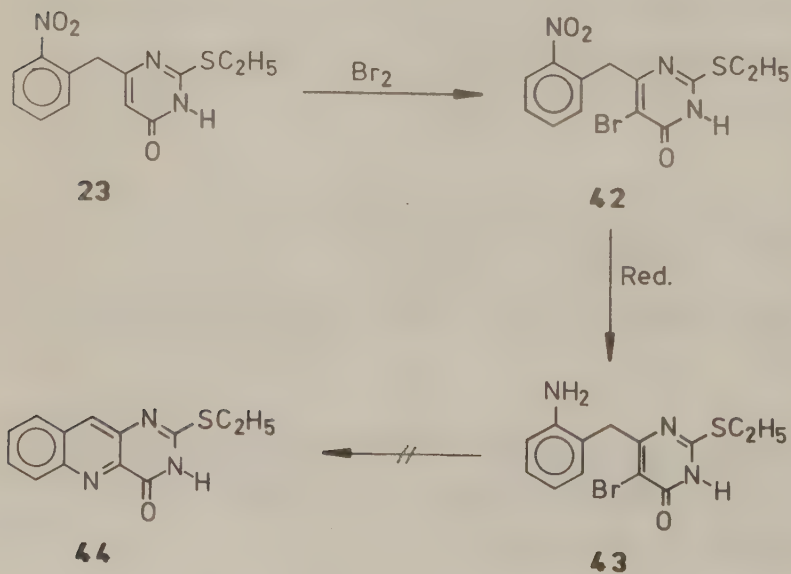
Folgende Substanzen wurden deshalb mit dieser Methode reduziert:

2-Äthylthio-4-oxo-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (**42**); 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29a**); und 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (**29b**).

Es wurden jeweils drei Äquivalente Zinn(II)-chlorid verbraucht, entsprechend der Reduktion einer Nitrogruppe zur Aminogruppe.

Mit diesem Verfahren waren aus den 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-pyrimidinen die entsprechenden 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-Derivate in guter Ausbeute zugänglich.

Die Bromierung des 2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidins (**23**) erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift, die Reduktion wie beschrieben mit Zinn(II)-chlorid-Chlorwasserstoff-Eisessig-Reagenz:



In Gegenwart von Basen sollte **43** unter Dehydrohalogenierung zu **44** cyclisieren.

In siedendem Xylol wurde mit starken Basen wie Natriumamid und Natriumhydrid langsame Zersetzung beobachtet.

In siedendem Wasser mit Natriumhydroxid bzw. Natriumhydrogencarbonat und in Äthanol mit Alkoholat trat auch nach 3 d keine Reaktion ein.

DMSO wird in Gegenwart von Kalium-t-butylat von EATON⁴⁸⁾ als höchst wirksames Dehydrohalogenierungsreagenz geschildert; jedoch nahm auch unter den vom Autor genannten Bedingungen die Umsetzung nicht den gewünschten Verlauf.

1.2.5. Darstellung von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolin-Derivaten aus 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracilen

Als Reaktionsbedingungen für die Cyclisierungsversuche von **38a** und **38b** zu Dioxo-pyrimido-chinolinen wurden die in der Literatur beschriebenen Syntheseverfahren zur Darstellung von 5-Anilino-Derivaten gewählt.

Die Verfahren von LEVINE u. BARDOS⁴⁹⁾ mußten wie bereits erwähnt, ausscheiden. BRITIKOVA u. Mitarbeiter⁴⁹⁾ beschrieben für die Darstellung von 5-Anilino-6-carboxy-pyrimidinen drei verschiedene Methoden.

JOHNSON u. MATSUO⁵⁰⁾ erhielten Vertreter der 5-Amino-pyrimidine durch Umsetzen von 5-Brom-uracilen mit Methylamin.

In Anlehnung an die oben erwähnten Synthesewege wurden zahlreiche Cyclisierungsverfahren näher untersucht: Beim Erhitzen der Substanzen **38a** und **38b** in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Toluol, Xylol, DMFA, DMSO, Diphenyläther und Äthylenglykol trat zunächst keine Reaktion ein; bei Erhöhung der Temperatur und Reaktionszeit wurden jedoch, wie dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten, ausschließlich zahlreiche Zersetzungsprodukte gebildet. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-(5) gilt als höchst effektives Reagenz zur Dehydrohalogenierung⁵¹⁾, brachte jedoch hier keinen Fortschritt.

Auch Stickstoffbasen wie Pyridin, Triäthylamin, N,N-Dimethylanilin, N-Phenyl-morpholin, Collidin und Tri-n-butylamin wurden unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Stets trat Zersetzung des Substrates ein.

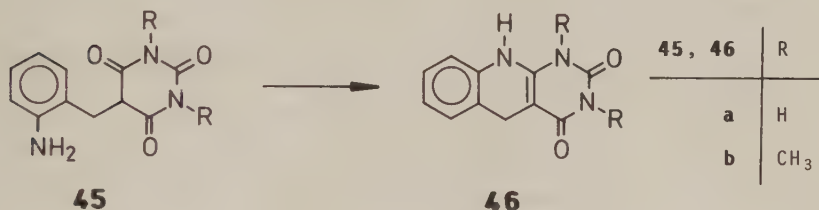
In der Literatur werden Silber- und Blei-Ionen katalysierte Dehydrohalogenierungsreaktionen geschildert. Auch diese Reaktionsmethoden führten nicht zum Erfolg.

Sowohl die Umsetzung in wasserfreien Lösungsmitteln mit starken Basen wie Natriumäthylat, Kalium-t-butylat, Natriumamid und Natriumhydrid als auch die Schmelze mit Kaliumhydroxid

führte nicht zu den gewünschten Verbindungen.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigte, daß eine direkte Cyclisierung von **38a** und **38b** zu Pyrimido-chinolinen nicht möglich ist.

FENNER u. MICHAELIS⁵²⁾ cyclisierten 5-(o-Aminobenzyl)-barbitursäuren **45** zu Pyrimido[4,5-b]chinolinen **46**:

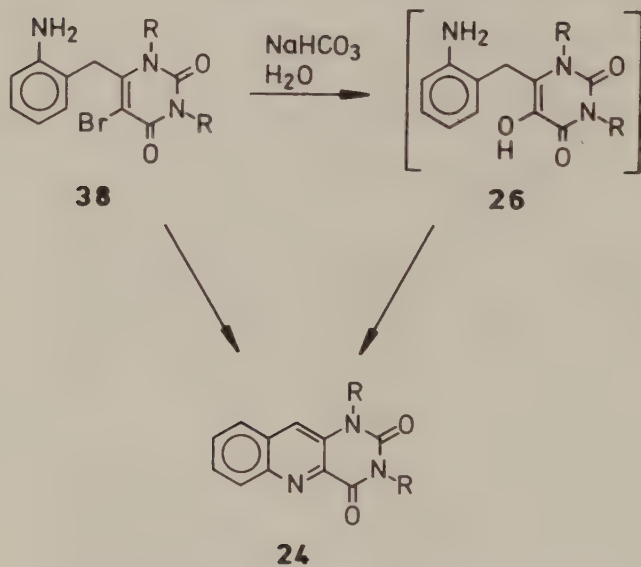


Ein analoges Isobarbitursäure-Derivat **26** sollte durch Umsetzen von 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil (**38**) mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugänglich sein, wie in der Literatur zur Darstellung von Isobarbitursäure aus 5-Brom-uracil beschrieben wird.

Die Isobarbitursäure **26** sollte nach anschließender Cyclisierung zum gewünschten Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolin (**24**) führen.

Mit dieser Methode wurde eine im langwelligen UV fluorescierende Verbindung gefunden, die nicht wie erwartet der Substanz **26** entsprach, sondern bereits dem 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-

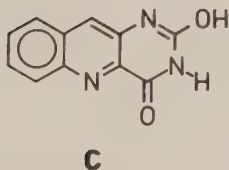
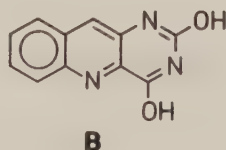
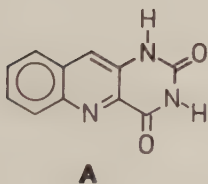
pyrimido[5,4-b]chinolin (**24a**) bzw. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[5,4-b]chinolin (**24b**).



2. STRUKTUR UND MOLEKÜLEIGENSCHAFTEN VON DIOXOPYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN

Die Charakterisierung der 10-Deaza-flavine erfolgte mit Hilfe von MS-, NMR-, IR- und UV-Spektren.

Grundsätzlich sind für ein unsubstituiertes Dioxo-pyrimido-chinolin tautomere Strukturen zu diskutieren, die sich spektroskopisch differenzieren lassen: eine 1,3-H-Struktur vom Typ **A**, die mit der Diketo-Form der Flavine vergleichbar wäre, eine 2,4-Diol-Struktur vom Typ **B** oder eine Struktur vom Typ **C**.



2.1. SPEKTRALE CHARAKTERISIERUNG VON DIOXO-PYRIMIDO[5,4-b]-CHINOLINEN

2.1.1. ^1H -NMR-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen

Da es sich bei den möglichen Strukturen um Tautomere handelt, bei denen die Protonen an einem N- oder O-Atom fixiert sind, kann auf Grund der chemischen Verschiebung durch ^1H -NMR-Spektren keine eindeutige Zuordnung getroffen werden - die beiden 1,3-NH-Protonen treten ähnlich wie die bei Diketopyrimidinen zwischen $\delta = 10.5$ und 12.0 ppm auf.

Im Falle von **B** müßten die 2,4-Diol-Protonen zwischen $\delta = 12$ bis 16 ppm als breite Signale erscheinen.

Im Falle von **C** gilt Analoges.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **24a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ wies für die beiden mit D_2O austauschbaren N-H-Protonen jeweils ein ein-Protonen-Singulett bei $\delta = 11.4$ und 11.6 ppm aus; der Aromatenbereich erstreckt sich von 7.7 bis 8.4 ppm als vier-Protonen-Multiplett und das Methin Proton am C-10 erscheint als ein-Protonen-Singulett bei 8.08 ppm.

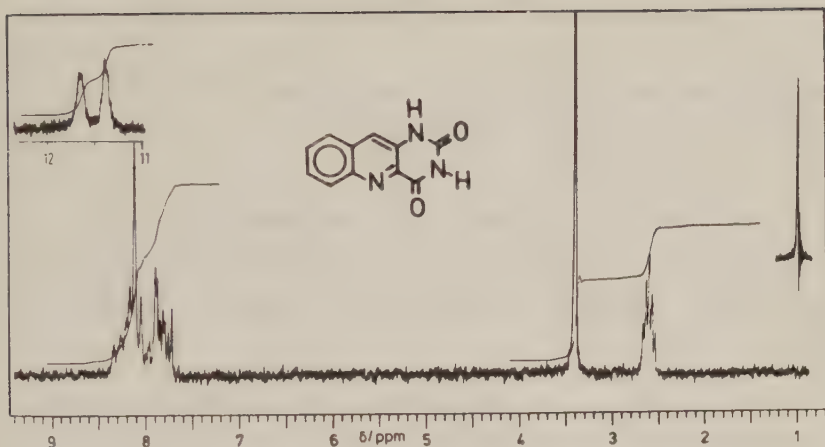


Abbildung 6: ^1H -NMR-Spektrum von **24a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Im ^1H -NMR-Spektrum von **24b** in CF_3COOH erkennt man die beiden N-Methylgruppen an zwei drei-Protonen-Singulets bei $\delta = 3.85$ und 4.08 ppm; den Aromatenbereich bei $8.1 - 8.8$ ppm und das Methin Proton separiert vom Aromatensignal bei 9.33 ppm.

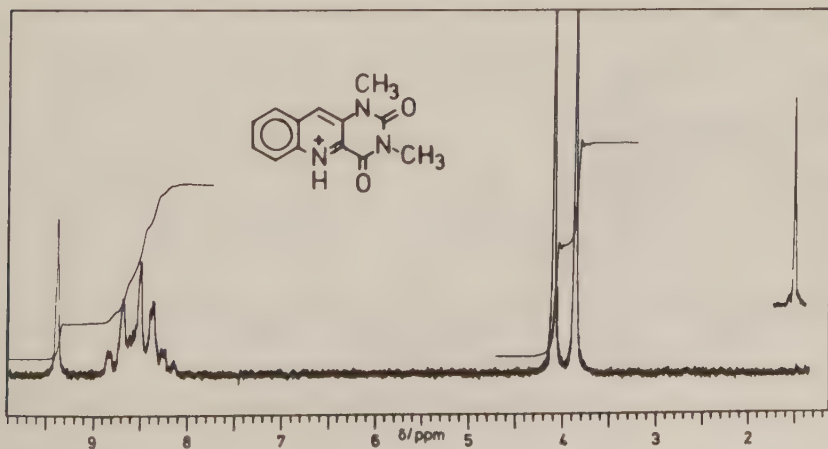


Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum von **24b** in CF_3COOH (60 MHz)

2.1.2. IR-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen

Einen Beitrag zur Strukturermittlung sollten auch die IR-Spektren der Verbindungen **24** leisten.

In der Lage der Carbonylschwingungen der Diketo-pyrimidin-Struktur konnte beim Vergleich mit entsprechenden Pyrimido-chinolinen³⁰⁾ und Flavo-chinonen⁵³⁾ Ähnlichkeit festgestellt werden.

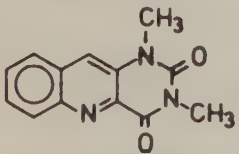
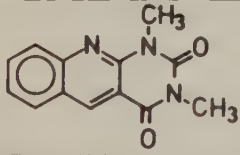
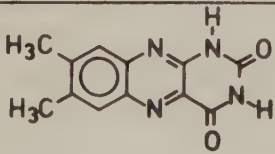
Struktur		
 24b	1650 cm ⁻¹	1690 cm ⁻¹
	1645 cm ⁻¹	1695 cm ⁻¹
	1650 cm ⁻¹	1695 cm ⁻¹

Tabelle 2: Carbonylschwingungen von **24** und analogen
Derivaten (gemessen in KBr)

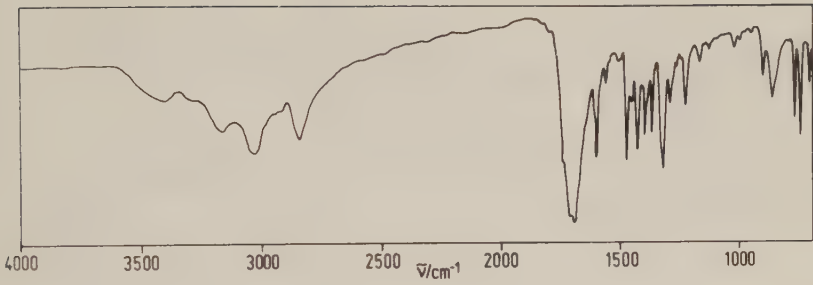


Abbildung 7: IR-Spektrum von **24a** in KBr

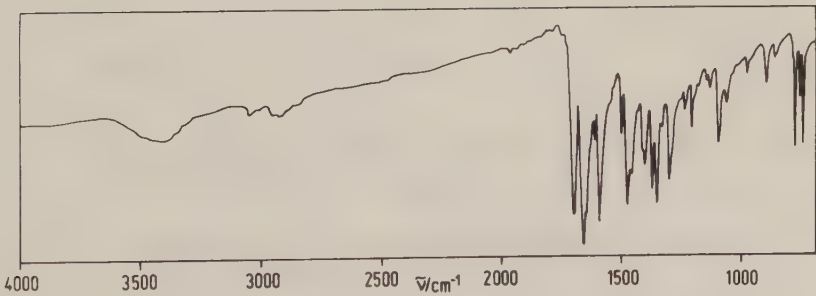
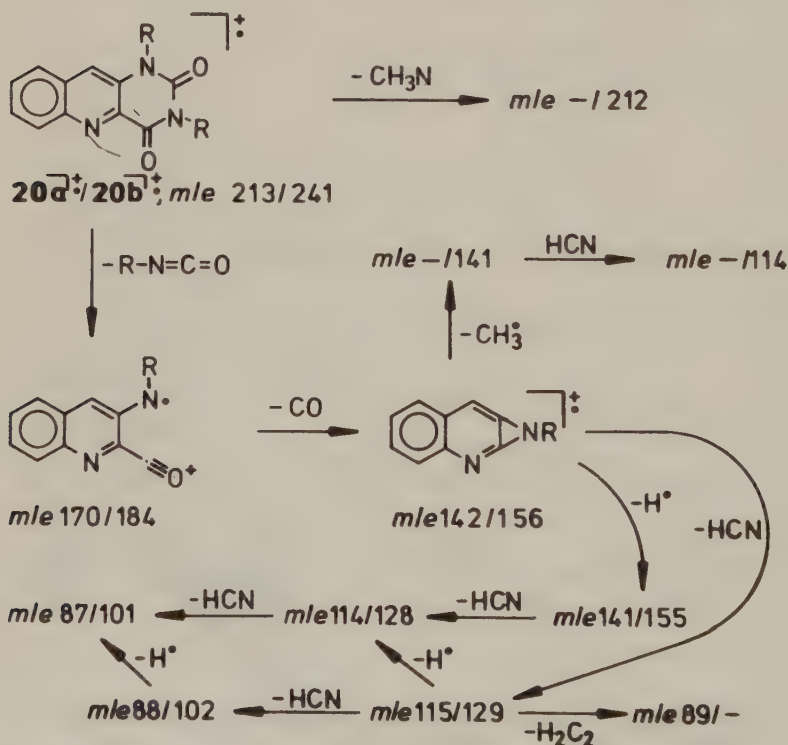


Abbildung 8: IR-Spektrum von **24b** in KBr

2.1.3. MS-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen

Beide Verbindungen zeigten einen für Diketo-pyrimidin-Derivate charakteristischen Fragmentierungsmechanismus^{23, 24}:

Abspaltung bzw. Eliminierung von Alkylisocyanat, Kohlenmonoxid, Wasserstoff und Blausäure.



Fragmentierungsschema 3

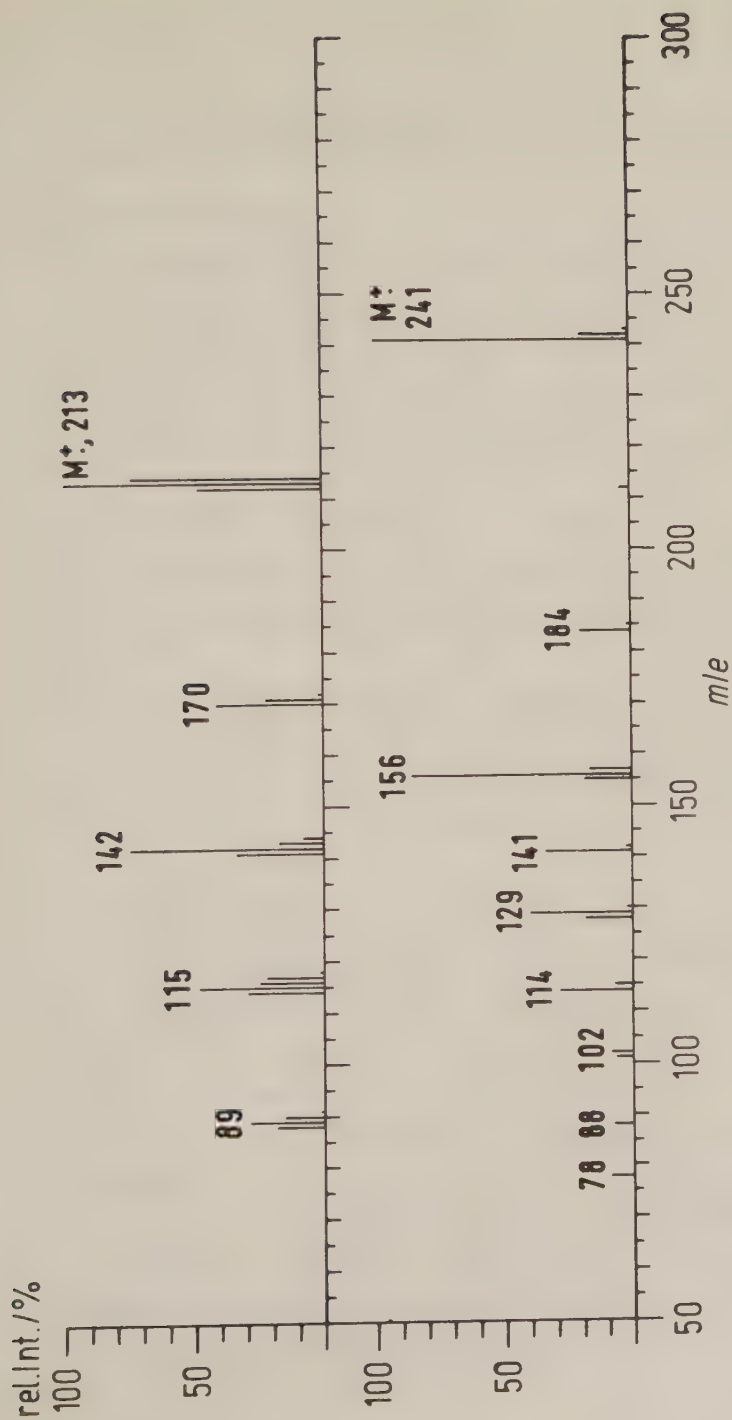


Abbildung 9: MS-Spektren von **24a** (oben) und **24b** (unten)

2.1.4. UV-Spektren von Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen

Weitere Aufschlüsse über die Struktur und Moleküleigenschaften - Acidität bzw. Basizität - lieferten die Elektronenabsorptions-Spektren. Die oben genannten Daten wiesen eindeutig auf eine 2,4-Diketo-Struktur der Pyrimido-chinoline und somit auf echte Lumichromanaloge hin. Daher waren ähnliche Absorptionen im sichtbaren und ultravioletten Bereich zu erwarten.

Beim Flavo-chinon sind spektral drei Spezies zu unterscheiden: Kation, Anion und Neutralkörper. Bei Pyrimido-chinolinen sollte mit den gleichen Differenzierungen zu rechnen sein.

Wie aus *Tabelle 3* ersichtlich, unterscheidet sich der Neutralkörper des Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolin-Derivates hinsichtlich seiner Absorption im Elektronen-Spektrum nur geringfügig von dem entsprechenden Lumichrom.

Ab pH 0 erfolgt Protonierung des Lumichroms am basischsten Stickstoffatom N-10, während diese beim N-10-Deaza-flavin nur am N-5 möglich ist. Dieser Effekt auf das Chromophor drückt sich beim Lumichrom-Derivat in einer Erhöhung der Extinktion der fast unveränderten langwelligen Absorption aus, während beim Deaza-flavin eine bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorption zu registrieren ist. Im alkalischen Milieu erfolgt in der Lumichrom-Reihe Deprotonierung des acidieren N-1 Protons, was in einer bathochromen Verschiebung der langwelligen Endabsorption zum Ausdruck kommt, während das Dioxo-pyrimido 5,4-b chinolin **24a** unter diesen Bedingungen am

N-3 deprotoniert wird. Dies zeigt sich daran, daß die langwellige Endabsorption bei 387 nm unverändert bleibt, woraus man auf ein im Vergleich zum Neutralkörper nicht wesentlich unterschiedliches Chromophor schließen kann.

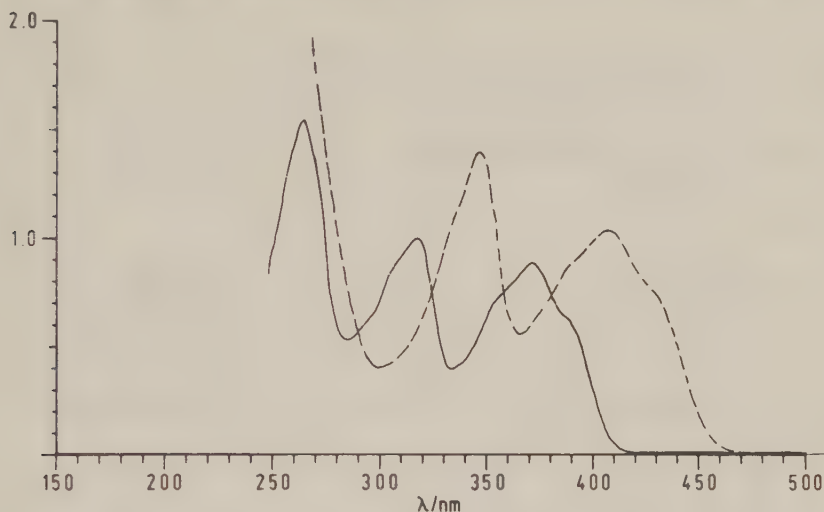


Abbildung 10: UV-Spektrum von **24a** in MeOH (—) und 6 N HCl (---)

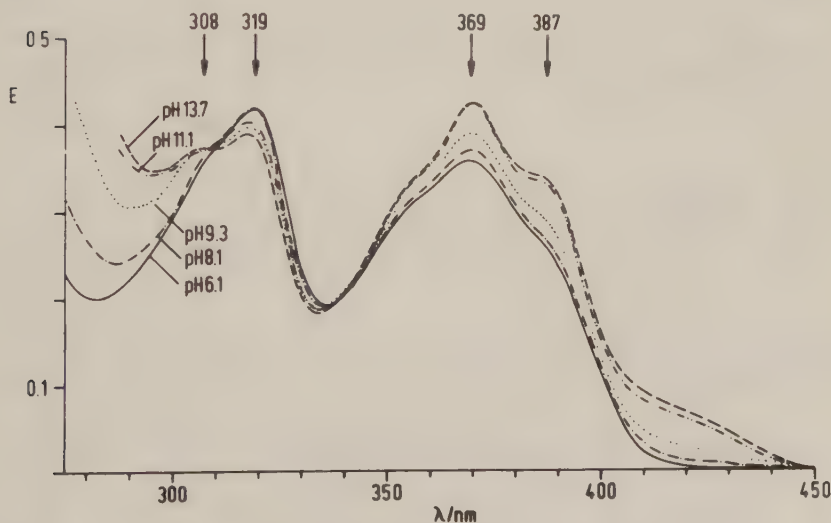


Abbildung 11: Spektraler Verlauf der N-3 - Deprotonierung von **24a** (Titration mit NaOH/Puffer pH 10.00)

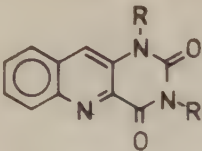
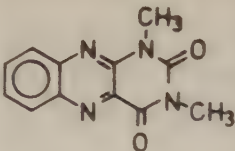
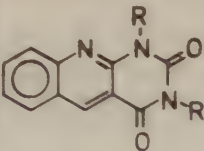
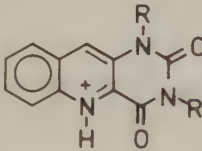
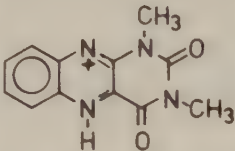
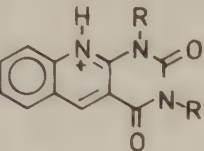
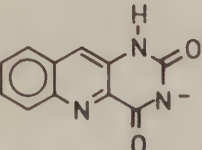
 MeOH R = H $\lambda_{\max}(\epsilon) = 388 \text{ s}$ 369(12200) 314(10700) R = CH₃ $\lambda_{\max}(\epsilon) = 389 \text{ s}$ 368(10280) 315(10350)	 MeOH $\lambda_{\max}(\epsilon) = 378(7700)$ 320(7500)	 MeOH R = H $\lambda_{\max}(\epsilon) = 353(4800)$ 311(8400) R = CH₃ $\lambda_{\max}(\epsilon) = 355(7000)$ 308(11400) 300(11000)
 6 N HCl R = H $\lambda_{\max}(\epsilon) = 425 \text{ s}$ 403(14000) 345(19500) R = CH₃ $\lambda_{\max}(\epsilon) = 424 \text{ s}$ 406(14300) 345(19200)	 6 N HCl $\lambda_{\max}(\epsilon) = 380(10800)$	 6 N HCl R = H $\lambda_{\max}(\epsilon) = 333(14660)$ R = CH₃ $\lambda_{\max}(\epsilon) = 334(21400)$
 NaOH (pH 13.7) $\lambda_{\max}(\epsilon) = 387 \text{ s}$ 369(12200) 319(11400) 308(10700)		

Tabelle 3: Absorptionsmaxima in nm des 10-Deazaflavins im Vergleich mit analogen Verbindungen

2.2. ALKYLIERUNGSREAKTIONEN VON DIOXO-PYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN

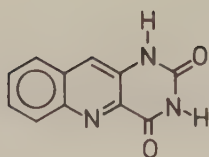
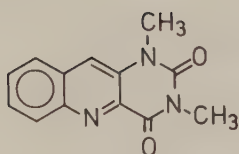
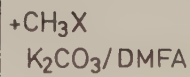
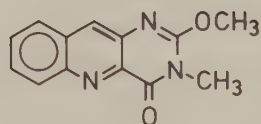
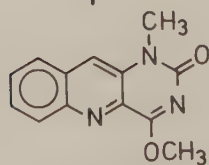
HEMMERICH u. Mitarbeiter⁵³⁾ berichten über Alkylierungsreaktionen an Alloxazinen. Zum Vergleich mit der Reaktivität dieses Systems wurde unter den von den Autoren beschriebenen Bedingungen Pyrimido-chinolin alkyliert.

Das 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[5,4-b]chinolin (**24a**) wurde in DMFA unter Zusatz von Kaliumcarbonat in Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Das jeweilige Alkylierungsmittel wurde im Überschuß zugegeben (Methyljodid und Dimethylsulfat).

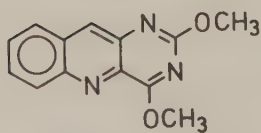
Nach ca. 1 h zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung die quantitative Umsetzung des Ausgangsproduktes an. Es konnte ein gelbes Reaktionsprodukt isoliert werden, das in allen spektralen und analytischen Daten dem bereits bekannten 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[5,4-b]chinolin (**24b**) entsprach.

Die ebenfalls zu erwartenden C-2-O und C-4-O Derivate **24c - e** wurden jedoch nicht gebildet.

Die bei der Alkylierung von Alloxazinen bekannte hohe Ausbeute konnte hier nicht gefunden werden; im wesentlichen entstanden teerige Umsetzungsprodukte:

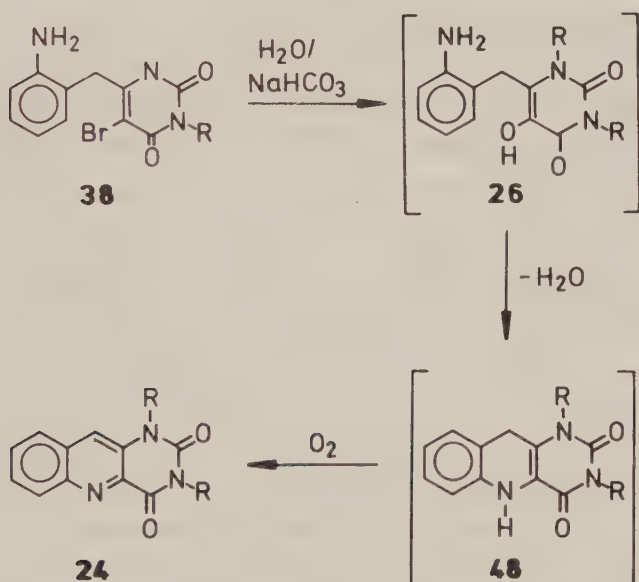
**24a****24b****24e****24c**

+

**24d**

3. REDOXREAKTIONEN VON DIOXO-PYRIMIDO- [5,4-b]CHINOLINEN

Nach Ringschlußreaktionen von **38** zum Pyrimido-chinolin vom Typ **24** konnte niemals das Dihydro-flavin-analoge Pyrimido-dihydro-chinolin **48** nachgewiesen werden, was auf eine mit den Dihydro-flavinen in Einklang stehenden Instabilität der Hydrochinon-Stufe hinweist:



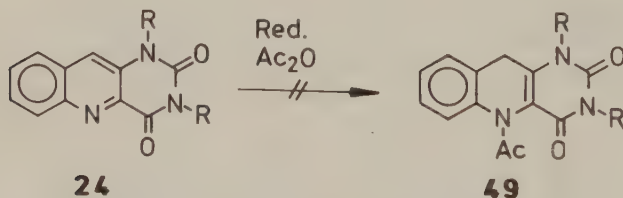
24, 26, 38, 48	R
a	H
b	CH_3

Die von FENNER u. MICHAELIS beschriebenen Dioxo-pyrimido-[4,5-b]chinoline (5-Deaza-flavine) lassen sich unter geeigneten Bedingungen zu den relativ stabilen Dihydro-dioxo-pyrimido-chinolinen reduzieren.

Flavine lassen sich in der Dihydro-Stufe nur dann isolieren, wenn die reduzierte Form durch Acetylsubstitution in der N-5-Position stabilisiert wird.

3.1. DARSTELLUNG VON DIHYDRO-DIOXO-PYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN ALS STABILE 5-ACETYL-DERIVATE

Entsprechend der 5-Acetyl-dihydro-flavine sollte es möglich sein, zu stabilen 5-Acetyl-dihydro-dioxo-pyrimido-chinolinen zu gelangen:



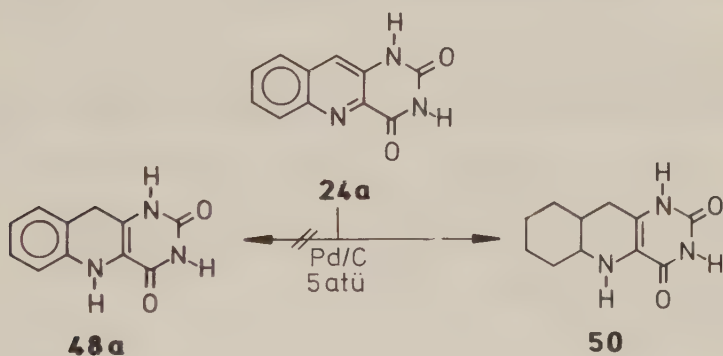
Die reduktive Acetylierung führte nicht zu den gewünschten Ergebnissen; vielmehr wurde, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, bei quantitativer Umsetzung der Ausgangssubstanz eine Vielzahl von Reaktionsprodukten gebildet.

Auch zahlreiche Modifikationen dieses Verfahrens führten nicht zum Ziel.

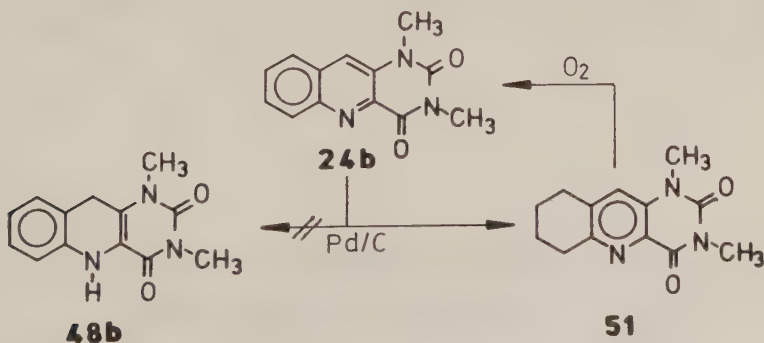
3.2. DARSTELLUNG VON DIHYDRO-DIOXO-PYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN MIT KOMPLEXEN METALLHYDRIDEN UND KATALYTISCHER HYDRIERUNG

Versuche **24** mit komplexen Metallhydriden (Natriumborhydrid und Lithiumalanat) zu reduzieren führten zur Zersetzung. Die katalytische Hydrierung der 2,4-Dioxo-pyrimido-chinoline **24a** und **24b** führte zu definierten Reaktionsprodukten:

KATALYTISCHE HYDRIERUNG VON 24 A



KATALYTISCHE HYDRIERUNG VON 24 B



Das 2,4-Dioxo-pyrimido-chinolin wurde in Methanol und Palladium/Kohle als Katalysator bei 5 atü hydriert.

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde eine weiße Substanz isoliert, die sich weder an Luft noch durch Behandeln mit Oxidationsmitteln (Natriumnitrit, Chloranil in Dioxan) veränderte und mit Hilfe von MS-, ^1H -NMR-, IR- und UV-Spektren als 5,5a,6,7,8,9,9a,10-Octahydro-1*H*-pyrimido[5,4-*b*]chinolin-2,4-dion (**50**) charakterisiert wurde.

Das MS-Spektrum zeigte die typische Fragmentierung eines Diketopyrimidin-Derivates; auf Grund des ^1H -NMR-Spektrums konnte eine vollständige Hydrierung des Aromaten nachgewiesen werden. Auch an Hand der Elektronenspektren konnte die Entstehung einer Octahydro-flavin bzw. Tetrahydro-lumazin-analogen Struktur nachgewiesen werden⁶⁶⁾.

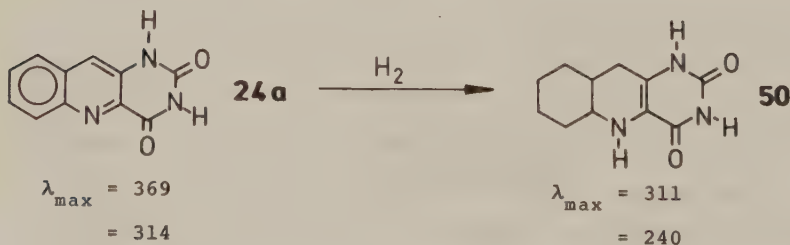


Tabelle 4: UV-Daten von **24a** im Vergleich zum Octahydro-flavin- bzw. Tetrahydro-lumazin-Analogen **50** in MeOH

Erfolgt die katalytische Hydrierung dagegen unter Normalbedingungen, konnte im Falle des 1,3-Dimethyl-Derivates **24b** ein weißgelbes Produkt isoliert werden, welches auf Grund von ^1H -NMR-, IR-, UV- und MS-Spektren als 1,3-Dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*-pyrimido[5,4-*b*]chinolin-2,4-dion (**51**) identifiziert wurde.

Das UV-spektrum zeigte Absorption für λ_{max} (MeOH) = 322 und 250 nm.

Auch hier zeigt das ^1H -NMR-spektrum eine vollständige Hydrierung des Aromaten an.

Im Aromatenbereich bei δ = 7.22 ppm ein ein-Protonen-Singulett des C-10 Protons; je ein drei-Protonen-Singulett für die beiden Methylgruppen bei 3.49 und 3.54 ppm. Die acht aliphatischen Protonen werden wiedergegeben bei 3.3 - 2.7 ppm für die Protonen am C-6 und C-9 und bei 2.2 - 1.6 ppm für die Protonen am C-7 und C-8.

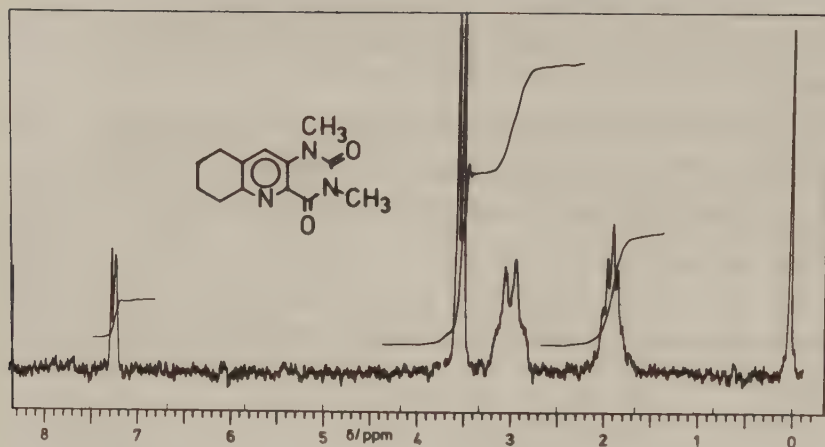


Abbildung 12: ^1H -NMR-Spektrum von **51** in CDCl_3 (60 MHz)

Überläßt man die methanolische Lösung der Einwirkung von Luft, so erfolgt unter allmählicher Gelbfärbung der Lösung Rückoxidation zum 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolin (**24b**).

4. SYNTHESE VON 5,10-DIHYDRO-DIOXO-
PYRIMIDO[5,4-b]CHINOLINEN

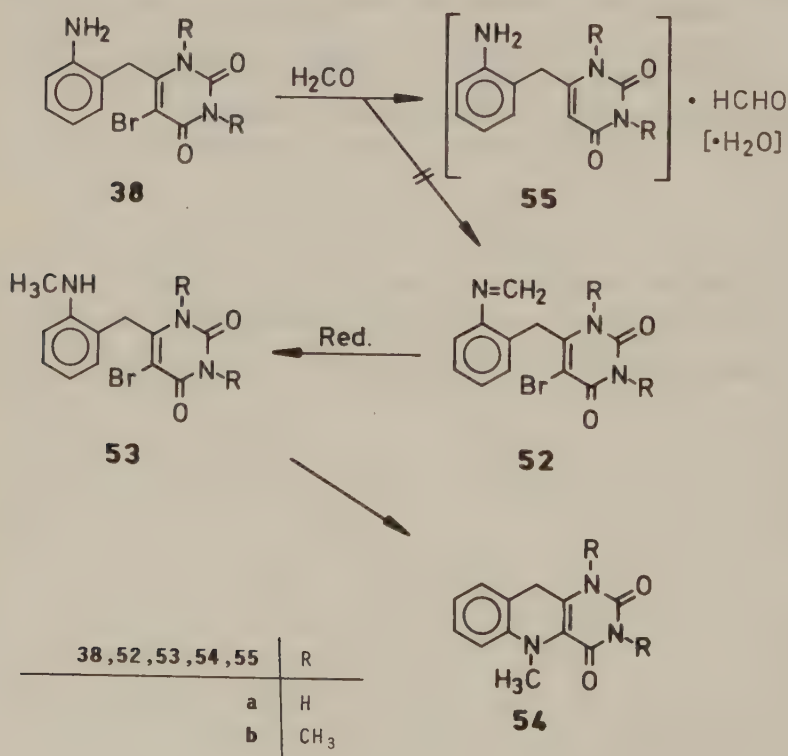
Neben der Darstellung von Flavochinon-analogen Deaza-flavinen wurde auch die Synthese der Dihydro-Systeme untersucht.

Diese sollten durch Erhitzen von 5-Brom-6-(o-methylamino-benzyl)-uracilen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugänglich sein.

Zur Darstellung von N-5-Methyl-Verbindungen schienen nach Literaturvergleich drei Methoden besonders geeignet:

4.1. SYNTHESE VON 6-(o-METHYLAMINO-BENZYL)-URACILEN ÜBER
SCHIFF'SCHE BASEN

Umsetzung von 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracilen vom Typ **38**
 mit Formaldehyd zu Schiff'schen Basen vom Typ **52** → Reduktion
 mit komplexen Metallhydriden⁵⁴⁾ zum Methylamin-Derivat **53** →
 Ringschlußreaktion zu **54**:

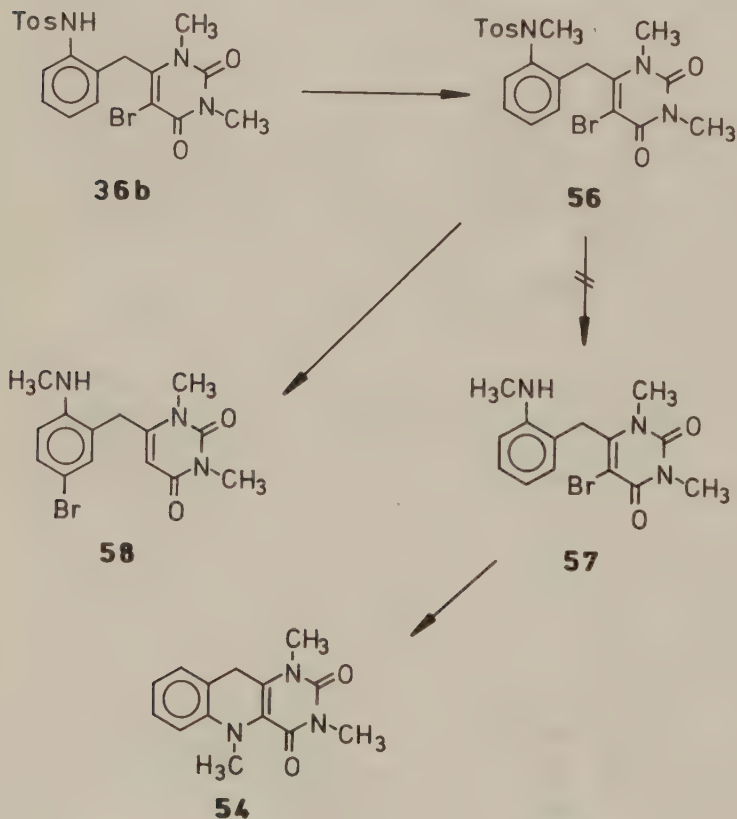


Es wurde Formaldehyd in 30proz. Lösung mit **38** umgesetzt. Es konnte jedoch nicht wie erwartet **52** isoliert werden, sondern lediglich das Pyrimidin C-5-H-Derivat **55**.

Es ist bekannt, daß Pyrimidin C-5-Br-Verbindungen auch ohne Edelmetall-Katalyse dehalogeniert werden können⁵⁵⁾.

4.2. SYNTHESE VON 1,3-DIMETHYL-5-BROM-6-(o-METHYLAMINO-BENZYL)-URACIL ÜBER DAS TOSYL-METHYL-AMINO-DERIVAT

Alkylierung von 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (**36b**) mit Dimethylsulfat zu **56** → Detosylierung zum Monomethylamin-Derivat **57** → weiter wie unter 4.1. angegeben:



Die tosylierte Verbindung **36b** erwies sich als sehr reaktionsfähig. Mit Natriumhydroxid in Wasser erfolgte Salzbildung. Wie erwartet, konnte das N-Tosyl-N-methyl-Derivat **56** isoliert werden. Nach der anschließenden Detosylierung mußte festgestellt werden, daß als Nebenreaktion Bromierung des Aromaten unter gleichzeitiger Dehalogenierung des Pyrimidin-Anteils zu **58** erfolgte.

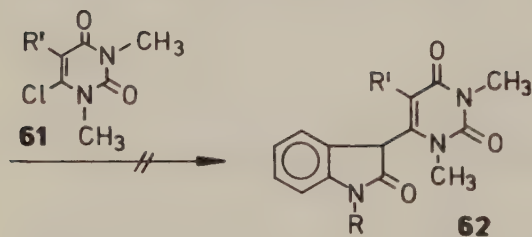
4.3. REAKTIONEN VON OXINDOLEN MIT 6-CHLOR-URACILEN

Da die Darstellung der Pyrimido-chinoline nur mit geringer Ausbeute möglich war, wurden weitere Darstellungsmöglichkeiten untersucht. Durch Variation einer von WARNER u. BARDOS⁵⁶⁾ angegebenen Methode sollte es gelingen, die gewünschten Verbindungen ausgehend von Oxindol-Derivaten durch Umsetzung mit 6-Chlor-uracilen zu erhalten.

Deshalb wurden die Oxindole **59a** und **59b** durch rückfließendes Erhitzen in t-Butanol in Gegenwart von Kalium-t-butylat in die Kaliumsalze überführt und mit 6-Chlor-uracilen umgesetzt. Dabei sollten zunächst die 1,3-Dimethyl-6-oxindol-uracil-Derivate **62a - d** entstehen:

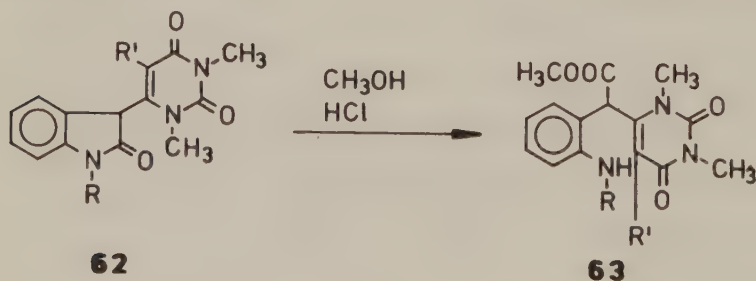


59, 60	R
a	H
b	CH ₃



62	R	R'
a	H	H
b	H	NO ₂
c	CH ₃	H
d	CH ₃	NO ₂

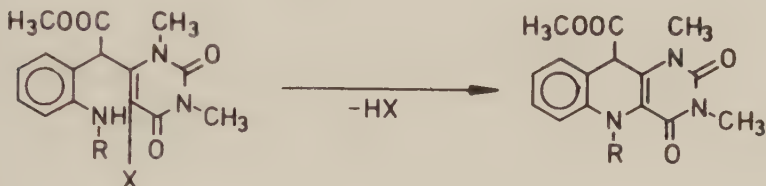
Durch rückfließendes Erhitzen in Methanol unter Einleiten von Chlorwasserstoff sollte unter Alkoholyse der Indolinon-Ring aufgespalten werden:



62, 63	R	R'
a	H	H
b	H	NO ₂
c	CH ₃	H
d	CH ₃	NO ₂

Als geeignete Abgangsgruppe für die Cyclisierung zum Pyrimido-
nolin war eine Amino- bzw. Hydroxy-Gruppe anzusehen

(X = NH₂ bzw. OH):



Wie dünnschichtchromatographische und spektrale Untersuchungen ergaben, hatten sich die beiden jeweiligen Ausgangskomponenten **60** und **61** unter rückfließendem Erhitzen nach 30 min quantitativ umgesetzt. Nach dem Ansäuern wurde das Produkt mit Äther extrahiert und zur Trennung von Verunreinigungen mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern wurde ein sich verfärbendes gelbes Öl erhalten, was auf ablaufende Oxidationsreaktionen schließen läßt.

Es gelang im weiteren Verlauf nicht, ein einheitliches Produkt zu isolieren, wobei Verfahren wie Umkristallisation, Säulenchromatographie, Destillation und Sublimation Anwendung fanden.

Versuche, durch Ringöffnungsreaktionen am Indolinon-Ring zu stabilen Verbindungen zu gelangen, brachten ebenfalls nicht das gewünschte Ergebnis.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über Synthese und Eigenschaften von Flavochinon-analogen Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen berichtet.

Ausgehend von γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester wurden durch Kondensation mit Thioharnstoff bzw. S-Äthylisothioharnstoff-hydrobromid 6-(o-Nitrobenzyl)-pyrimidine erhalten, aus denen durch Hydrolyse das 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil entsteht.

Durch Bromierung in 5-Stellung und anschließender Reduktion der Nitrogruppe gelangt man zu den entsprechenden 5-Brom-6-(o-amino-benzyl)-uracil-Derivaten. Diese lassen sich zu den Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolinen cyclisieren und wurden an Hand ihrer spektralen Daten charakterisiert.

Die Elektronenspektren von 10-Deaza-lumichrom sowie seinem 1,3-Dimethyl-Derivat wurden mit entsprechenden Spektren von Lumichrom-Derivaten und 5-Deaza-lumichromen verglichen, um den Einfluß des isosterischen Austausches in der 10-Position zu untersuchen. Hierbei zeigt sich, daß 10-Deaza-lumichrome in ihrem spektralen Verhalten unter Neutralbedingungen den Lumichromen sehr ähnlich sind. Bei Protonierung erfolgt jedoch im Gegensatz zu 5-Deaza-lumichromen eine bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums. Der Unterschied in der Endiamin- und Amidin-Struktur bei einer 10- bzw. 5-Modifikation des Flavins wird hier deutlich.

Lumichrom- und 5-Deaza-lumichrom-analoge Alkylierungsreaktionen können für 10-Deaza-lumichrome nicht nachgewiesen werden. Es wird ausschließlich N-Alkylierung zu 1,3-Dimethyl-10-deaza-lumichrom gefunden.

Dihydro-flavin-analoge Dioxo-5,10-dihydro-pyrimido[5,4-b]chinoline sind weder durch Reduktion des Flavo-chinon-analogen Dioxo-pyrimido[5,4-b]chinolins zu erhalten, noch gelingt deren Synthese über eine 6-(o-Methylamino-benzyl)-uracil-Zwischenstufe.

PRAKTISCHER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

SCHMELZPUNKTE: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

UV-SPEKTREN: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit einem VARIAN 635 M Gerät.

¹H-NMR-SPEKTREN: Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den VARIAN-Geräten A-60 A, T-60 bzw. XL-100 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ -Skala angegeben.

MS-SPEKTREN: Die Massenspektren wurden mit einem CH 7 VARIAN MAT BREMEN aufgenommen (70 eV, Ionenquelle 200 °C).

IR-SPEKTREN: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit den PERKIN ELMER SPEKTRALPHOTOMETERN 237 und 421 aufgenommen. KBr diente als Einbettungsmittel.

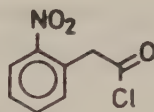
ELEMENTARANALYSEN: Die Elementaranalysen wurden im INSTITUT FÜR PHARMAZIE der FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN sowie bei der Firma BEETZ, Kronach, durchgeführt.

AUSBEUTEN: Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

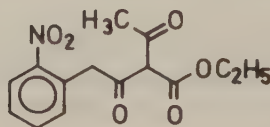
DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE: Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit den DC-Fertigplatten Kieselgel F-254 der Firma MERCK mit dem Fließmittel Benzol/Diisopropyläther/Äthanol 40 + 40 + 20 durchgeführt.

DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGENo-Nitrophenylessigsäurechlorid (16)

Die Darstellung erfolgte nach der von MUTH u. Mitarbeitern¹⁰⁾ beschriebenen Methode. (Umsetzung von o-Nitrophenylessigsäure mit Thionylchlorid)

 α -(o-Nitrophenyl-acetyl)-acetessigester (18)

Die Vorschriften von ARNDT, EISTERT u. PARTALE¹¹⁾ sowie die von GIULIANO u. STEIN¹²⁾ wurden wegen zu geringer Ausbeute wie folgt modifiziert:

a) Darstellung des Natriumsalzes des Acetessigesters

1 mol (23.0 g) Natrium werden in 200 ml siedendem Toluol geschmolzen und mit einem ULTRA-TURRAX TP 18 Gerät suspendiert. Man füllt mit Diäthyläther auf 1.1 l auf und fügt unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Mischung von 1.1 mol (143.2 g) Acetessigester und 150 ml Diäthyläther zu, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen darf.

b) Umsetzung des Natriumsalzes des Acetessigesters mit o-Nitrophenylessigsäurechlorid

Die Suspension des Natriumsalzes des Acetessigesters wird auf -70°C gekühlt und eine Mischung von 0.33 mol (65.9 g) o-Nitrophenylessigsäurechlorid und 100 ml Diäthyläther langsam zugegeben. Ohne Kühlung wird 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich in dieser Zeit auf Zimmertemperatur.

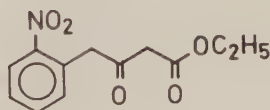
c) Aufarbeitung des Reaktionsgemisches

Das Reaktionsgemisch wird bis zur sauren Reaktion mit einem Überschuß Schwefelsäure/Eiswasser versetzt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die wäßrige Phase wird 3mal mit je 50 ml Diäthyläther extrahiert und die trockenen organischen Phasen vereinigt. Man engt im Vakuum ein und läßt den öligen, braunroten Rückstand in 80 ml Äthanol auskristallisieren.

AUSBEUTE: 80 % d.Th.

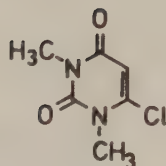
γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester (19)

Die Herstellung erfolgt aus α -(o-Nitrophenyl-acetyl)-acetessigester mit einer gesättigten ammoniakalischen Äthanol-lösung nach GIULIANO u. STEIN¹³⁾.

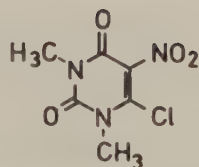


1,3-Dimethyl-4-chlor-uracil (61a)

Nach dem von PFLEIDERER u.
SCHÜNDEHÜTTE⁵⁷⁾ beschriebenen
Verfahren aus 1,3-Dimethylbar-
bitursäure und Phosphoroxi-
chlorid.

1,3-Dimethyl-5-nitro-6-chlor-uracil (61d)

Aus 1,3-Dimethyl-4-
chlor-uracil und Nitriersäure
nach einer Vorschrift von
PFLEIDERER u. WALTER⁵⁸⁾.



ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTENBROMIERUNGEN

50 mmol der Verbindungen werden in 100 ml Essigsäure gelöst bzw. suspendiert. Man gibt 75 mmol (12.0 g) Brom tropfenweise zu und läßt unter ständigem Rühren 4 h reagieren.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend in eine Lösung von 50 mmol (12.6 g) Natriumsulfitheptahydrat in 1.2 l Wasser gegeben.

Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und kristallisiert aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel um.

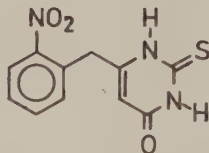
REDUKTION MIT ZINN(II)-CHLORID

50 mmol der Nitroverbindung werden in 165 ml ($\approx$ 0.33 mol Zinn(II)-chlorid) einer Zinn(II)-chlorid-Eisessig-Chlorwasserstoff-Lösung³⁹⁾ bei einer 10 °C nicht übersteigenden Temperatur gelöst bzw. in Suspension gebracht. Die Reaktion erfordert ein ständiges Rühren über 3 d.

DARSTELLUNG VON 2,4-DIOXO-PYRIMIDO-
[5,4-b]CHINOLINEN

2-Thio-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (21)

50 mmol (12.5 g) γ -(o-Nitrophenyl)-acetessigester und 75 mmol (5.7 g) Thioharnstoff werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung aus 0.2 g Natrium in 10 ml Äthanol 4 h rückfließend erhitzt.



Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 60 ml Wasser auf und trennt vom Ungelösten durch Filtration.

Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und 24 h bei 0 °C stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 3 % d.Th.

bräunliches Pulver

Fp.: 228 - 230 °C

$C_{11}H_9N_3O_3S$ (263.3)

MOL.-MASSE: 263 (ms)

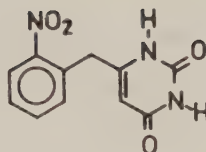
Ber. C 50.19 H 3.45 N 15.97

Gef. C 50.60 H 3.77 N 16.25

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe Abbildung 1

6-(o-Nitrobenzyl)-uracil (20a)

100 mmol (29.1 g) 2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin werden in einer Mischung aus 20 ml konzentrierter Schwefelsäure und 150 ml Wasser in Suspension



gebracht. Man erwärmt das Reaktionsgemisch auf 95 °C und läßt 12 h reagieren.

Nach dem Erkalten saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und anschließend mit Aceton bis zum Verschwinden des Äthylmercaptan-Geruches.

Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

weiße, feine Nadeln

Fp.: 285 - 287 °C

C₁₁H₉N₃O₄ (247.2)

MOL.-MASSE: 247 (ms)

Ber. C 53.44 H 3.67 N 17.00

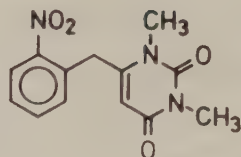
Gef. C 53.15 H 3.39 N 16.81

¹H-NMR-SPEKTRUM (CF₃-COOH): δ/ppm = 10.3 (s breit, 1 H, NH, austauschbar), 8.30 (dd, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H am C-3'), 8.1 - 7.4 (m, 3 H, H am C-4', C-5', C-6'), 5.82 (s, 1 H, H am C-5), 4.33 (s, 2 H, CH₂-Benzyl)

MS-SPEKTRUM: siehe Abbildung 4

1,3-Dimethyl-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (20b)

50 mmol (12.4 g) 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil werden mit einer Lösung von 200 mmol (8.0 g) Natriumhydroxid in 80 ml Wasser versetzt und auf eine Temperatur von 0 °C gebracht.



Unter intensivem Rühren gibt man tropfenweise 120 mmol (15.1 g) Dimethylsulfat zu und erwärmt auf 100 °C.

Nach dem Erkalten extrahiert man 3mal mit je 50 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 86 % d.Th.

weiße, feine Nadeln

Fp.: 154 - 156 °C

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.3)

MOL.-MASSE: 275 (ms)

Ber. C 56.72 H 4.76 N 15.27

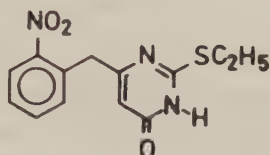
Gef. C 56.51 H 4.75 N 15.08

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe *Abbildung 3*

MS-SPEKTRUM: siehe *Abbildung 4*

2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (23)

100 mmol (25.1 g) γ -(o-Nitrophe-
nyl)-acetessigester gelöst in
200 ml Tetrachlorkohlenstoff
werden mit 300 mmol (55.5 g)
S-Äthylisothioharnstoff-hydro-
bromid in 300 ml Wasser in



Emulsion gebracht. Man fügt tropfenweise eine Lösung von
200 mmol (8.0 g) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zum Reakti-
onsgemisch und läßt unter intensivem Rühren 48 h reagieren.

Man säuert mit Schwefelsäure/Eiswasser an, trennt von der wäß-
rigen Phase und extrahiert noch 3mal mit je 100 ml Chloroform.
Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat
getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.
Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 82 % d.Th.

weiße Kristallnadeln

Fp.: 168 - 169 °C

$C_{13}H_{13}N_3O_3S$ (291.3)

MOL.-MASSE: 291 (ms)

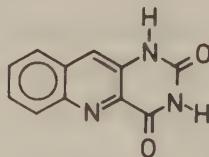
Ber. C 53.60 H 4.50 N 14.42 S 11.01

Gef. C 53.91 H 4.53 N 14.19 S 10.85

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe *Abbildung 2*

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[5,4-b]chinolin (24a)

15 mmol (4.4 g) 5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil werden in 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert. Unter Stickstoffatmosphäre läßt man 3 h bei 100 °C reagieren.



Man säuert an mit Essigsäure/Eiswasser und läßt 12 h bei 0 °C stehen.

Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert.

AUSBEUTE: 7 % d.Th.

feine gelbe Nadeln

Fp.: > 360 °C

$C_{11}H_7N_3O_2$ (213.2)

MOL.-MASSE: 213 (ms)

Ber. C 61.97 H 3.31 N 19.71

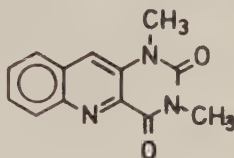
Gef. C 61.62 H 3.52 N 19.81

¹H-NMR-SPEKTRUM: siehe Abbildung 6

MS-SPEKTRUM: siehe Abbildung 8

1,3-Dimethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[5,4-b]-
chinolin (24b)

A: 15 mmol (4.9 g) 1;3-Dimethyl-
5-brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil
werden in 50 ml gesättigter Na-
triumhydrogencarbonat-Lösung
in Suspension gebracht und unter
Stickstoffatmosphäre 4 h bei
100 °C reagieren lassen.



Mit Essigsäure/Eiswasser wird angesäuert, 12 h bei 0 °C stehen
gelassen und der Niederschlag aus Essigsäure umkristallisiert.

B: 2.3 mmol (490 mg) 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-
[5,4-b]chinolin werden in 10 ml DMFA suspendiert, mit 1.0 g
Kaliumcarbonat versetzt und 1.0 g Dimethylsulfat/DMFA 1 + 1
bei 80 °C tropfenweise zugegeben. Man hält noch 1 h bei 80 °C,
filtiert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird
mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

AUSBEUTE: A: 7 % d.Th.; B: 10 % d.Th.

feine gelbe Nadeln

Fp.: 292 - 294 °C

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241.2)

MOL.-MASSE: 241 (ms)

Ber. C 64.72 H 4.60 N 17.42

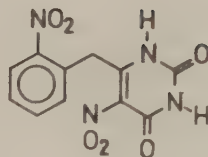
Gef. C 64.47 H 4.70 N 17.41

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe Abbildung 7

MS-SPEKTRUM: siehe Abbildung 8

5-Nitro-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (25)

50 mmol (12.4 g) 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil werden bei einer - 10 °C nicht übersteigenden Temperatur portionsweise in 20 ml Schwefelsäure (97proz.) eingetragen und gelöst. Unter Beibehaltung der Temperatur fügt man 20 ml Salpetersäure (98proz.) hinzu und läßt 12 h bei 0 °C stehen.



Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Eiswasser/Eis gegeben und der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen.

Das Reaktionsprodukt wird aus Eisessig/Wasser 3 + 1 umkristallisiert.

AUSBEUTE: 55 % d.Th.

gelbe glänzende Spieße

Fp.: 185 °C (Zers.)

$C_{11}H_8N_4O_6$ (292.1)

MOL.-MASSE: 292 (ms)

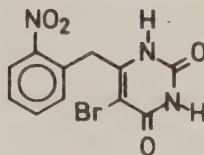
Ber. C 45.23 H 2.76 N 19.18

Gef. C 45.05 H 2.61 N 19.24

1H -NMR-SPEKTRUM (CF_3COOH): δ/ppm = 9.2 - 7.5 (m, 4 H, Aromat), 4.9 - 4.4 (2 H, CH_2 -Benzyl)

5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (29a)

A: 50 mmol (12.4 g) 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil wird nach der angegebenen Vorschrift in Eis-essig bromiert.



Das Reaktionsprodukt wird aus einem DMSO/Wasser-Gemisch 1 + 1 umkristallisiert.

B: 50 mmol (18.5 g) 2-Äthylthio-4-oxo-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin wird analog behandelt wie **23** zur Darstellung von **20a**.

AUSBEUTE: A: 85 % d.Th.; B: 85 % d.Th.

weiße, feine Nadeln

Fp.: 261 °C (Zers.)

C₁₁H₈N₃O₄Br (326.1)

MOL.-MASSE: 325/327 (ms)

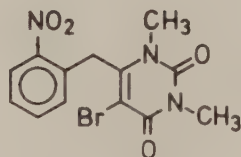
Ber. C 40.52 H 2.47 N 12.89

Gef. C 40.34 H 2.59 N 12.61

¹H-NMR-SPEKTRUM ([D₆]DMSO): δ/ppm = 10.6 (s verbreitert, 1 H, NH, austauschbar), 10.3 (s, 1 H, NH, austauschbar), 8.1 (dd, J = 7 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H, H am C-3'), 8.0 - 7.2 (m, 3.H, H am C-4', C-5', C-6'), 4.24 (s, 2 H, CH₂-Benzyl)

1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil (29b)

A: 50 mmol (13.8 g) 1,3-Dimethyl-6-(o-nitrobenzyl)-uracil werden nach der angegebenen Methode bromiert.



Das Reaktionsprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

B: 50 mmol (16.3 g) 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil werden analog behandelt wie **20a** zur Darstellung von **20b**.

AUSBEUTE: A: 85 % d.Th.; B: 85 % d.Th.

schmutzig-weiße Körner

Fp.: 201 - 203 °C

$C_{13}H_{12}N_4O_4Br$ (354.2)

MOL.-MASSE: 353/355 (ms)

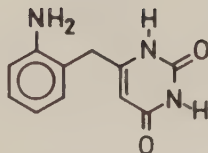
Ber. C 44.08 H 3.41 N 11.86

Gef. C 43.97 H 3.34 N 11.82

1H -NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 8.4 - 8.1 (m, 1 H, H am C-3'), 7.8 - 7.1 (m, 3 H, H am C-4', C-5', C-6'), 4.78 (s, 2 H, $\underline{CH}_2$ -Benzyl), 3.53 (s, 3H, N- CH_3), 3.40 (s, 3 H, N- CH_3)

6-(o-Aminobenzyl)-uracil (31a)

A: 50 mmol (12.4 g) 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil werden in 250 ml DMFA gelöst und 1.3 g Palladium/Kohle-Katalysator zugegeben.



Man hydriert unter Normalbedin-

gungen bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äthylenglykolmonomethyläther umkristallisiert.

B: 50 mmol (12.4 g) 6-(o-Nitrobenzyl)-uracil werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Zinn(II)-chlorid reduziert. Das Reaktionsgemisch wird in 1.5 l Wasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, in DMSO gelöst, mit 30 g Natriumacetat in 1.5 l Wasser versetzt und der Niederschlag wie oben angegeben umkristallisiert.

AUSBEUTE: A: 90 % d.Th.; B: 90 % d.Th.

feine, weiße Büschel

Fp.: 267 - 269 °C

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.2)

MOL.-MASSE: 217 (ms)

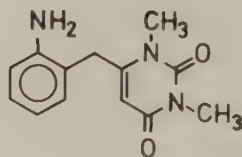
Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35

Gef. C 60.69 H 5.01 N 19.10

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ /ppm = 10.8 (s breit, 2 H, NH-Uracil), 7.2 - 6.4 (m, 4 H, Aromat), 5.05 (s, 1 H, H am C-5), 4.9 (s breit, 2 H, NH_2 -Aromat), 3.52 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl)

1,3-Dimethyl-6-(o-aminobenzyl)-uracil (31b)

50 mmol (13.8 g) 1,3-Dimethyl-6-(o-nitrobenzyl)-uracil werden in 200 ml Eisessig gelöst, mit 1.4 g Palladium/Kohle (10 %) - Katalysator und unter Normalbedingungen bis zur Beendigung



der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

feine, weiße Nadeln

Fp.: 166 - 168 °C

$C_{13}H_{15}N_3O_2$ (245.3)

MOL.-MASSE: 245 (ms)

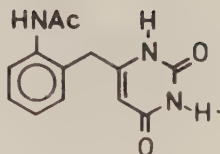
Ber. C 63.66 H 6.16 N 17.13

Gef. C 63.48 H 5.98 N 17.04

1H -NMR-SPEKTRUM: siehe *Abbildung 5*

6-(o-Acetylamido-benzyl)-uracil (32a)

50 mmol (10.9 g) 6-(o-Aminoben-
zyl)-uracil werden in einer Mi-
schung aus 100 mmol (10.2 g)
Acetanhydrid in 100 ml Eisessig
1 h rückfließend erhitzt. Die
flüchtigen Bestandteile werden
im Vakuum abdestilliert.



Der Rückstand wird aus einer DMSO/Wasser-Mischung 2 + 1 um-
kristallisiert.

AUSBEUTE: 86 % d.Th.

feine, weiße Büschel

Fp.: 290 - 293 °C

$C_{13}H_{13}N_3O_3$ (259.3)

MOL.-MASSE: 259 (ms)

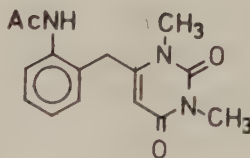
Ber. C 60.22 H 5.05 N 16.21

Gef. C 60.13 H 4.98 N 16.46

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 10.8 - 10.6 (s breit, 2 H, NH-Uracil, austauschbar), 9.5 (s verbreitert, 1 H, NH-Ac, austauschbar), 7.5 - 7.1 (m, 4 H, Aromat), 5.08 (s, 1 H, H am C-5), 3.68 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 2.09 (s, 3 H, CO- CH_3)

1,3-Dimethyl-6-(o-acetylamido-benzyl)-uracil (32b)

50 mmol (12.3 g) **31b** werden wie **31a** zur Darstellung von **32a** behandelt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.



AUSBEUTE: 87 % d.Th.

weißes Pulver

Fp.: 210 - 212 °C

C₁₅H₁₇N₃O₃ (287.3)

MOL.-MASSE: 287 (ms)

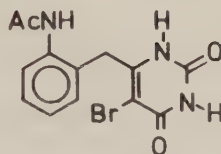
Ber. C 62.70 H 5.96 N 14.63

Gef. C 62.59 H 5.87 N 14.54

¹H-NMR-SPEKTRUM ([D₆]DMSO): δ/ppm = 9.6 (s verbreitert, 1 H, NH-Ac, austauschbar), 7.5 - 7.1 (m, 4 H, Aromat), 4.52 (s, 1 H, H am C-5), 3.48 (s, 2 H, CH₂-Benzyl), 3.29 (s, 3 H, N-CH₃), 3.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.12 (s, 3 H, CO-CH₃)

5-Brom-6-(o-acetylamido-benzyl)-uracil (33a)

50 mmol (13.0 g) **32a** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift bromiert und aufgearbeitet.



Das Reaktionsprodukt wird aus einer DMSO/Wasser-Mischung 2 + 1 umkristallisiert.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

feine weiße Büschel

Fp.: 258 °C (Zers.)

$C_{13}H_{12}N_3O_3Br$ (338.2)

MOL.-MASSE: 337/339 (ms)

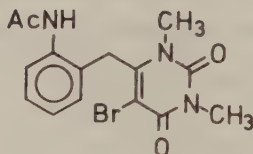
Ber. C 46.17 H 3.58 N 12.43

Gef. C 46.02 H 3.67 N 12.14

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 11.5 (s verbreitert, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 11.2 (s verbreitert, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 9.6 (s verbreitert, 1 H, NH-Ac, austauschbar), 7.5 - 7.1 (m, 4 H, Aromat), 3.9 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 2.12 (s, 3 H, CO- CH_3)

1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-acetylamido-benzyl)-uracil (33b)

50 mmol (14.4 g) 1,3-Dimethyl-
6-(o-acetylamido-benzyl)-uracil
werden nach der allgemeinen
Arbeitsvorschrift bromiert.



Das Reaktionsprodukt wird aus
Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 86 % d.Th.

feine weiße Nadeln

Fp.: 184 - 187 °C

C₁₅H₁₆N₃O₃Br (366.2)

MOL.-MASSE: 365/367 (ms)

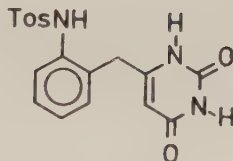
Ber. C 49.20 H 4.40 N 11.47

Gef. C 49.03 H 4.26 N 11.38

¹H-NMR-SPEKTRUM ([D₆]DMSO): δ/ppm = 9.6 (s verbreitert, 1 H, NH-Ac, austauschbar), 7.5 - 6.9 (m, 4 H, Aromat), 4.21 (s, 2 H, CH₂-Benzyl), 3.28 (s, 3 H, N-CH₃), 3.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.08 (s, 3 H, CO-CH₃)

6-(o-Tosylamido-benzyl)-uracil (35a)

50 mmol (10.7 g) 6-(o-Aminoben-
zyl)-uracil werden in 50 ml
Pyridin in Suspension gebracht;
bei einer - 5 °C nicht über-
steigenden Temperatur mit 100
mmol (19.0 g) Tosylchlorid



portionsweise versetzt und unter Beibehaltung der Temperatur
1 h zur Reaktion gebracht. Man engt im Vakuum ein und wäscht
den Rückstand 3mal mit je 30 ml Wasser.

Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 68 % d.Th.

weiße, kugelige Kristalle

Fp.: 252 - 254 °C

$C_{18}H_{17}N_3O_4S$ (371.4)

MOL.-MASSE: 371 (ms)

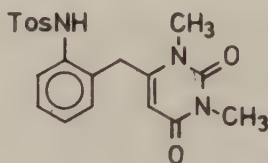
Ber. C 58.21 H 4.61 N 11.31 S 8.63

Gef. C 57.96 H 4.34 N 11.19 S 8.53

¹H-NMR-SPEKTRUM ([D₆]DMSO): δ/ppm = 10.8 (s verbreitert, 2 H, NH-Uracil, austauschbar), 7.7 - 6.8 (m, 8 H, Aromat), 4.7 (s, 1 H, H am C-5), 3.71 (s, 2 H, CH₂-Benzyl), 2.32 (s, 3 H, CH₃-C₆H₄)

1,3-Dimethyl-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (35b)

50 mmol (12.3 g) 1,3-Dimethyl-6-(o-aminobenzyl)-uracil werden wie 31a tosyliert. Man kristallisiert aus Äthanol um.



AUSBEUTE: 65 % d.Th.

feine, weiße Nadeln

Fp.: 238 - 240 °C

$C_{20}H_{21}N_3O_4S$ (399.5)

MOL.-MASSE: 399 (ms)

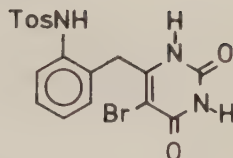
Ber. C 60.13 H 5.30 N 10.52 S 8.03

Gef. C 59.87 H 5.02 N 10.43 S 8.12

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 9.71 (s verbreitert, 1 H, NH, austauschbar), 7.7 - 6.7 (m, 8 H, Aromat), 5.12 (s, 1 H, H am C-5), 3.73 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 3.41 (s, 3 H, N- CH_3), 3.43 (s, 3 H, N- CH_3), 2.36 (s, 3 H, CH_3 - C_6H_4)

5-Brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (36a)

50 mmol (18.6 g) 6-(o-Tosyl-amido-benzyl)-uracil werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift in Essigsäure bromiert.



Das Reaktionsprodukt wird aus einem DMSO/Wasser-Gemisch 1 + 1 umkristallisiert.

AUSBEUTE: 80 % d.Th.

feine weiße Büschel

Fp.: 225 - 227 °C

$C_{18}H_{16}N_3O_4BrS$ (450.3)

MOL.-MASSE: 449/451 (ms)

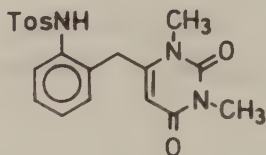
Ber. C 48.01 H 3.58 N 9.33 S 7.12

Gef. C 47.90 H 3.33 N 9.25 S 6.89

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 11.1 (s breit, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 10.7 (s breit, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 9.2 (s verbreitert, 1 H, NH-Tos, austauschbar), 7.6 - 6.6 (m, 8 H, Aromat), 3.85 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 2.34 (s, 3 H, CH_3 -C₆H₄)

1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil (36b)

50 mmol (20.0 g) 1,3-Dimethyl-
6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil
werden nach der allgemeinen
Arbeitsvorschrift bromiert.



Es wird aus Äthanol umkristal-
lisiert.

AUSBEUTE: 80 % d.Th.

weiße, nadelige Büschel

Fp.: 228 - 231 °C

$C_{20}H_{20}N_3O_4BrS$ (478.4)

MOL.-MASSE: 477/479 (ms)

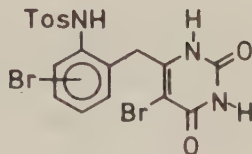
Ber. C 50.21 H 4.21 N 8.78 S 6.70

Gef. C 49.94 H 4.03 N 8.65 S 6.82

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]DMSO$): δ/ppm = 9.8 (s breit, 1 H, NH-Tos, austauschbar), 7.8 - 6.9 (m, 8 H, Aromat), 4.23 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 3.33 (s, 3 H, N- CH_3), 3.30 (s, 3 H, N- CH_3), 2.42 (s, 3 H, CH_3 - C_6H_4)

5-Brom-6-[2'-(p-tosylamido)-brom-benzyl]-uracil (37)

50 mmol (18.6 g) 6-(o-Tosyl-amido-benzyl)-uracil werden in 50 ml Essigsäure suspendiert bei 60 °C und mit 150 mmol (24.0 g) Brom versetzt. Nach 12 h wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Bromierungen aufgearbeitet.



Das Reaktionsprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 72 % d.Th.

weißes Pulver

Fp.: 241 - 243 °C

$C_{18}H_{15}N_3O_4Br_2S$ (529.2)

MOL.-MASSE: 527/529/531 (ms)

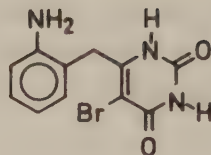
Ber. C 40.85 H 2.86 N 7.94 S 6.06

Gef. C 40.64 H 2.90 N 8.01 S 5.98

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 11.3 (s breit, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 11.2 (s breit, 1 H, NH-Uracil, austauschbar), 9.7 (s verbreitert, 1 H, NH-Tos, austauschbar), 7.8 - 6.8 (m, 7 H, Aromat), 3.95 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 2.43 (s, 3 H, CH_3 -C₆H₄)

5-Brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil (38a)

A: 50 mmol (16.3 g) 5-Brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil werden nach der angegebenen Methode mit Zinn(II)-chlorid reduziert.



Das Reaktionsgemisch wird in 1.5 l Wasser gegeben und der

Niederschlag nach 30 min abgesaugt. Nach dem Waschen mit 100 ml Wasser löst man in DMSO bei 50 °C und versetzt mit 30 g Natriumacetat in 1.5 l Wasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

B: 50 mmol (22.5 g) 5-Brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil werden in 25 ml Schwefelsäure (97proz.) gelöst und 30 min auf 100 °C erwärmt. Man gibt in Eiswasser/Eis und bringt auf pH 8. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: A: 80 % d.Th.; B: 28 % d.Th.

weiße feine Nadeln

Fp.: 205 - 207 °C

$C_{11}H_{10}N_3O_2Br$ (296.1)

MOL.-MASSE: 295/297 (ms)

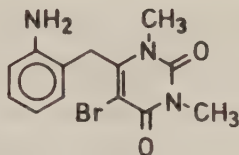
Ber. C 44.62 H 3.40 N 14.19

Gef. C 44.52 H 3.28 N 14.25

¹H-NMR-SPEKTRUM ([D₆]DMSO): δ/ppm = 11.6 (s breit, 2 H, NH-Uracil, austauschbar), 7.3 - 6.5 (m, 6 H, Aromat und NH₂-Gruppe, NH₂-Gruppe austauschbar), 3.74 (s, 2 H, CH₂-Benzyl)

1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-aminobenzyl)-uracil (38b)

A: 50 mmol (17.7 g) 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-uracil werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Zinn(II)-chlorid reduziert.



Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Natronlauge/Eiswasser alkalisiert und 3mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten, organischen Phasen werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

B: 50 mmol (23.9 g) 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil werden in 25 ml Schwefelsäure (97proz.) 30 min auf 100 °C erwärmt, auf Eis gegeben, mit Natronlauge bei 0 °C alkalisiert, 3mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und aufgearbeitet.

AUSBEUTE: A: 75 % d.Th.; B: 22 % d.Th.

weißes Pulver

Fp.: 135 - 137 °C

$C_{13}H_{14}N_4O_2Br$ (324.2)

MOL.-MASSE: 323/325 (ms)

Ber. C 48.16 H 4.35 N 12.96

Gef. C 47.97 H 4.18 N 13.02

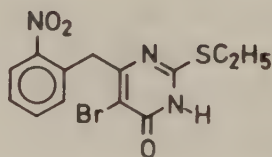
¹H-NMR-SPEKTRUM (CDCl₃): δ/ppm = 7.3 - 6.6 (m, 4 H, Aromat), 4.07 (s, 2 H, CH₂-Benzyl), 3.6 (s verbreitert, 2 H, NH₂-Gruppe, austauschbar), 3.47 (s, 3 H, N-CH₃), 3.29 (s, 3 H, N-CH₃)

2-Äthylthio-4-oxo-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin (42)

50 mmol (14.6 g) 2-Äthylthio-4-oxo-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin werden nach der allgemeinen Vorschrift bromiert.

Man kristallisiert aus Äthanol

um.



AUSBEUTE: 85 % d.Th.

weiße Nadeln

Fp.: 176 - 178 °C

$C_{13}H_{12}N_3O_3BrS$ (370.2)

MOL.-MASSE: 369/371 (ms)

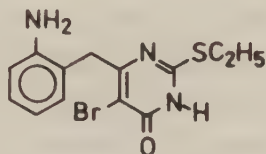
Ber. C 42.17 H 3.27 N 11.35 S 8.66

Gef. C 39.93 H 2.94 N 11.26 S 8.51

1H -NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 12.5 (s breit, 1 H, NH, austauschbar), 8.0 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 3$ Hz, 1 H, H am C-3'), 7.9 - 7.1 (m, 3 H, H am C-4', C-5', C-6'), 4.23 (s, 2 H, $\underline{CH}_2$ -Benzyl), 2.97 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\underline{CH}_2$ - CH_3), 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_2 - $\underline{CH}_3$)

2-Äthylthio-4-oxo-5-brom-6-(o-aminobenzyl)-3,4-dihydro-
pyrimidin (43)

50 mmol (18.5 g) 2-Äthylthio-4-oxo-5-brom-6-(o-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-pyrimidin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Zinn(II)-chlorid reduziert.



Man gibt in 1 l Wasser und saugt den entstehenden Niederschlag ab. Dieser wird in DMSO gelöst und in eine Lösung aus 30 g Natriumacetat in 1 l Wasser gegeben.

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

weißes Pulver

Fp.: 154 - 156 °C

$C_{13}H_{14}N_3OBrS$ (340.2)

MOL.-MASSE: 339/341 (ms)

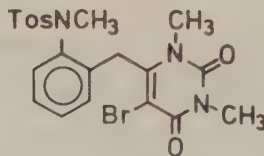
Ber. C 45.89 H 4.15 N 12.35 S 9.42

Gef. C 45.67 H 4.05 N 12.24 S 9.35

1H -NMR-SPEKTRUM ($[D_6]$ DMSO): δ /ppm = 7.1 - 6.3 (m, 6 H, Aromat und NH_2 -Gruppe, NH_2 -Gruppe austauschbar), 3.81 (s, 2 H, $\underline{CH_2}$ -Benzyl), 2.98 (q, J = 7 Hz, 2 H, $\underline{CH_2}$ - CH_3), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_2 - $\underline{CH_3}$), 12.5 (s breit, 1 H, NH-Pyrimidin, austauschbar)

1,3-Dimethyl-5-brom-6-[o-(methyl-tosyl-amino)-benzyl]-uracil (56)

50 mmol (23.9 g) 1,3-Dimethyl-5-brom-6-(o-tosylamido-benzyl)-uracil werden in 150 ml Wasser in Suspension gebracht und mit 75 mmol (3.0 g) Natriumhydroxid versetzt.



Man bringt auf -5°C und fügt tropfenweise 20 ml Dimethylsulfat zu.

Zur Zersetzung des Überschusses an Dimethylsulfat wird auf 100°C erwärmt, anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 75 % d.Th.

rhombische Kristalle

Fp.: $183 - 185^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrS}$ (492.4)

MOL.-MASSE: 491/493 (ms)

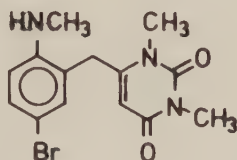
Ber. C 51.23 H 4.50 N 8.53 S 6.51

Gef. C 50.96 H 4.31 N 8.57 S 6.41

$^1\text{H-NMR-SPEKTRUM}$ (CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.7 - 6.5$ (m, 8 H, Aromat), $4.8 - 4.5$ (s verbreitert, 2 H, CH_2 -Benzyl), 3.48 (s, 3 H, N-CH_3), 3.43 (s, 3 H, N-CH_3), 3.23 (s, 3 H, N-CH_3), 2.54 (s, 3 H, CH_3 - C_6H_4)

1,3-Dimethyl-6-(2'-methylamino-5'-brom-benzyl)-uracil (58)

50 mmol (24.6 g) 1,3-Dimethyl-5-brom-6-[o-(methyl-tosyl-amino)-benzyl]-uracil werden in 50 ml Schwefelsäure (97proz.) gelöst und 30 min auf 100 °C erwärmt. Man gibt in Eiswasser/ Eis und bringt auf pH 8.



Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

AUSBEUTE: 43 % d.Th.

weiße Kristalle

Fp.: 228 - 230 °C

$C_{14}H_{16}N_3O_2Br$ (338.2)

MOL.-MASSE: 337/339 (ms)

Ber. C 49.72 H 4.77 N 12.42

Gef. C 49.60 H 4.62 N 12.51

1H -NMR-SPEKTRUM (CF_3COOH): δ/ppm = 7.9 - 7.3 (m, 3 H, Aromat), 5.62 (s, 1 H, H am C-5), 4.31 (s, 2 H, CH_2 -Benzyl), 3.68 (s, 3 H, N- CH_3), 3.52 (s, 3 H, N- CH_3), 3.38 (s, 3 H, N- CH_3).

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. H.FENNER, *Arzneim.-Forsch.* **20**, 1815 (1970)
2. H.FENNER, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4333
3. H.FENNER, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 617
4. D.E. O'BRIEN, L.T. WEINSTOCK und C.C. CHENG,
J. *Heterocycl.Chem.* **7**, 100 (1970)
5. H.FENNER, H.MOTSCHALL, S.GHISLA und P.HEMMERICH,
Justus Liebigs *Ann.Chem.* **1974**, 1793
6. H.FENNER, H.H.RÖSSLER, H.J.DUCHSTEIN und P.HEMMERICH
in *Flavins and Flavoproteins*, T.P.Singer, Elsevier,
Amsterdam 1976
7. M.SCHUMAN-JORNS und L.B.HERSH, *J.Am.Chem.Soc.* **96**, 4345 (1974)
8. E.M.LEVINE und T.J.BARDOS, *J.Heterocycl.Chem.* **9**, 91 (1972)
9. W.BAUCH, Dissertation FU Berlin (in Vorbereitung)
10. C.W.MUTH, N.ABRAHAM, M.L.LINFIELD, R.B.WOTRING und E.A.
PACOFISKY, *J.Org.Chem.* **25**, 736 (1960)
11. F.ARNDT, B.EISTERT und W.PARTALE, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*
Ber.Dtsch.Chem.Ges. **61**, 1117 (1928)
12. R.GIULIANO und M.L.STEIN, *Ann.Chim. (Roma)* **48**, 1288 (1958)
13. R.GIULIANO und M.L.STEIN, *Ann.Chim. (Roma)* **48**, 1289 (1958)
14. B.JOHNSON und J.C.AMBELANG, *J.Am.Chem.Soc.* **60**, 2941 (1938)
15. H.M.FOSTER und H.R.SNYDER, *Org.Syn.* **35**, 80 (1955)
16. I.B.SIMON und I.I.KOVTUNOVSKAYA, *C.A.* **45**, 9484 (1951)
17. J.STANEK, *C.A.* **52**, 11072 (1958)
18. H.L.WHEELER und L.M.LIDDLE, *J.Am.Chem.Soc.* **30**, 1156 (1908)
19. R.A. WEST und H.W.BARRET, *J.Am.Chem.Soc.* **76**, 3146 (1954)
20. R.DUSCHINSKY, E.PLEVEN und C.HEIDELBERGER,
J.Am.Chem.Soc. **79**, 4559 (1957)
21. H.BUDZIKIEWICZ, C.D.DJERASSI und D.H.WILLIAMS, *Mass Spectro-*
metry of Organic Compounds, S. 585 ff., Holden-Day,
San Francisco 1967

22. J.SEIBL, Massenspektrometrie, S. 170, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1970
23. R.W.REISER, OMS **2**, 467 (1967)
24. J.ULRICH, R.TEOULE, R.MASSOT und A.CORNU, OMS **2**, 1183 (1969)
25. R.S.TIPSON, J.Org.Chem. **9**, 238 (1944)
26. R.BEHREND, Justus Liebigs Ann.Chem. **229**, 40 (1885)
27. R.BEHREND und O.ROOSEN, Justus Liebigs Ann.Chem. **251**, 235 (1889)
28. D.DAVIDSON und O.BAUDISCH, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **58**, 1685 (1925)
29. D.J.BROWN, E.HOERGER und S.F.MASON, J.Chem.Soc. **1955**, 211
30. P.MICHAELIS, Dissertation FU Berlin (1973)
31. E.B.BROWN und T.B.JOHNSON, J.Am.Chem.Soc. **46**, 702 (1924)
32. R.BEHREND und R.GRÜNWALD, Justus Liebigs Ann.Chem. **309**, 256 (1899)
33. O.WIDMAN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29**, 1954 (1896)
34. P.BITTERLI und H.ERLENMEYER, Helv.Chim.Acta **34**, 835 (1951)
35. F.L.ROSE, J.Chem.Soc. **1954**, 4116
36. K.SHIRAKAWA, C.A. **48**, 9363 (1954)
37. F.G.FISCHER und J.ROCH, Justus Liebigs Ann.Chem. **572**, 217 (1951)
38. D.M.BESLY und A.A.GOLDBERG, J.Chem.Soc. **1957**, 4997
39. J.THIELE und O.DIMROTH in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd. XI/1, S.428, Thieme, Stuttgart 1962
40. W.TRAUBE, Justus Liebigs Ann.Chem. **331**, 64 (1904)
41. B.LYTHGOE, A.R.TODD und A.TOPHAM, J.Chem.Soc. **1944**, 315
42. S.Y.WANG, J.Am.Chem.Soc. **81**, 3786 (1959)
43. L.F.FIESER und M.FIESER, Reagents for Organic Syntheses, Vol. 1, S. 1308, Wiley, New York-London-Sydney 1967
44. J.v.BRAUN und E.ANTON, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **66**, 1373 (1939)

45. S.Y.WANG, J.Org.Chem. **24**, 11 (1959)
46. S.Y.WANG, Nature **180**, 91 (1957)
47. A.M.MOORE und S.M.ANDERSON, Can.J.Chem. **37**, 590 (1959)
48. P.E.EATON, J.Am.Chem.Soc. **84**, 2344 (1962)
49. N.E.BRITIKOVA, L.A.BELOVA, K.A.CHKHIKVADZE und O.Y.MAGIDSON, Khim.Geterosikl.Soedin. **2**, 273 (1973)
50. T.B.JOHNSON und I.MATSUO, J.Am.Chem.Soc. **41**, 782 (1919)
51. H.OEDINGER, H.-J.KABBE, F.MÖLLER und K.EITER, Chem.Ber. **99**, 2012 (1966)
52. H.FENNER und P.MICHAELIS, Arch.Pharm. (Weinheim) **305**, 751 (1972)
53. P.HEMMERICH, B.PRIJS und H.ERLENMEYER, Helv.Chim.Acta **43**, 372 (1960)
54. A.HAJOS, Komplexe Hydride, S. 192, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966
55. M.CONRAD und H.REINBACH, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **35**, 511 (1902)
56. P.L.WARNER und T.J.BARDOS, J.Med.Chem. **13**, 407 (1970)
57. W.PFLEIDERER und K.H.SCHÜNDEHÜTTE, Justus Liebigs Ann.Chem. **612**, 158 (1958)
58. W.PFLEIDERER und H.WALTER, Justus Liebigs Ann.Chem. **677**, 121 (1964)
59. C.R.JEFCOATE, S.GHISLA und P.HEMMERICH, J.Chem.Soc. (C) **1971**, 1689
60. W.H.WALKER, P.HEMMERICH und V.MASSEY, Helv.Chim.Acta **50**, 2269 (1967)
61. W.H.WALKER, P.HEMMERICH und V.MASSEY, Eur.J.Biochem. **13**, 258 (1970)
62. P.HEMMERICH, S.GHISLA, U.HARTMANN und F.MÜLLER, in Flavins and Flavoproteins, Ed. E.C.SLATER, Univ.Park Press, Baltimore 1970
63. K.H.DUDLEY und P.HEMMERICH, Helv.Chim.Acta **50**, 355 (1966)
64. S.GHISLA, P.HEMMERICH und C.R.JEFCOATE, J.Chem.Soc.Perkin I **1972**, 1564
65. S.GHISLA, U.HARTMANN, P.HEMMERICH und F.Müller, Justus Liebigs Ann.Chem. **1973**, 1388

66. C.HEIZMANN, P.HEMMERICH, R.MENGEL und W.PFLEIDERER
"Anomale Reduktion des Flavinkerns: Pteridine aus (Iso)-
alloxazinen. Studien in der Flavinreihe. "XIX Mitteilung
Helv.Chim.Acta **56**, 1908 - 1920 (1973)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 23. Januar 1947 als Sohn des Pfarrers Dr. Ernst Teichmann und seiner Ehefrau Friedel geb. Goldammer in Giessen geboren. Hier besuchte ich von 1953 bis 1957 die Grundschule und bis 1966 das Gymnasium, welches ich mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Anschließend wurde ich in der Nord-Apotheke in Giessen als Praktikant ausgebildet und legte im März 1968 die Pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin, das ich am 25. November 1971 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Seit dem 1. Januar 1972 fertigte ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Fenner am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin die vorliegende Dissertation an.

Ebenfalls seit Januar 1972 bin ich als Wissenschaftlicher Assi-

Druck: Verlag Die Arbeitswelt GmbH, Körtestr. 10, Berlin 61

 691 65 36

